

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



RECOMMANDATIONS POUR
UNE APPROCHE DE SANTÉ PUBLIQUE



Pour plus d'informations, contacter :
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ - Santé familiale et communautaire - Département VIH/SIDA
20, avenue Appia - CH-1211 Geneva 27 - Switzerland - E-mail: hiv-aids@who.int
<http://www.who.int/hiv/en/>



Organisation mondiale de la Santé
Avril 2002

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

RECOMMANDATIONS POUR UNE
APPROCHE DE SANTÉ PUBLIQUE



Organisation mondiale de la Santé

Département VIH/SIDA

Santé familiale et communautaire

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

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

1.Agents anti-VIH - usage thérapeutique 2.Agents anti-VIH - pharmacologie
3.HIV, Infection - chimiothérapie 4.Evaluation résultats traitement
5.Interactions médicamenteuses 6.Population exposée I.Interim WHO
Antiretroviral Treatment Working Group (2001 : Geneva, Switzerland)
II.WHO International Consultative Meeting on HIV/AIDS Antiretroviral
Therapy (2001 : Geneva, Switzerland)

ISBN 92 4 254570 8

(Classification NLM: QV 268.5)

© Organisation mondiale de la Santé 2003

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

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

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

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

Imprimé

Ce document n'aurait pu voir le jour sans la contribution des nombreux experts nationaux et internationaux qui ont participé aux consultations ayant conduit à la formulation de ces recommandations.

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

Scott Hammer, Columbia University,
New York, Etats-Unis d'Amérique
Responsable de la publication

Diana Gibb, British Medical Research Council,
Londres, Royaume-Uni
Chapitre Pédiatrie

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

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

Ingrid Van Beek, Sydney Hospital
Sydney, Australie
Chapitre concernant
les utilisateurs de drogues injectables

Stefano Vella, Institut supérieur de la Santé, Rome, Italie
Chapitre concernant la surveillance clinique et biologique
des traitements antirétroviraux

et coordonné par :

Basil Varedzis et Jos Perriëns
Département VIH/SIDA, OMS, Genève

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

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

L'OMS remercie les National Institutes of Health de l'aide apportée à l'élaboration de ce guide.

Abréviations	6
Préface	8
Résumé	10
I. Introduction	19
II. Objectifs de la publication	21
III. Généralités et finalités	23
IV. Modalités du traitement antirétroviral	25
V. Quand débiter le traitement chez l'adulte et l'adolescent ?	26
VI. Schémas thérapeutiques de première intention recommandés chez l'adulte et l'adolescent	28
VII. Quand faut-il changer de traitement chez l'adulte et l'adolescent ?	35
VIII. Schémas thérapeutiques de deuxième intention recommandés chez l'adulte et l'adolescent	37
IX. Pharmacorésistance	40
X. Traitement antirétroviral chez la femme, en particulier pendant la grossesse	42
XI. Le nourrisson et l'enfant	58
XII. Tuberculose et autres affections associées au VIH	71
XIII. Utilisateurs de drogues injectables	76
XIV. Observance du traitement	80
XV. Surveillance du traitement antirétroviral	81
Annexe 1. Système OMS de classification des stades de l'infection et de la maladie à VIH chez l'adulte et l'adolescent	98

Annexe 2. Système OMS de classification des stades de l'infection et de la maladie à VIH chez l'enfant _____	100
Annexe 3. Caractéristiques des traitements basés sur les INNTI _____	101
Annexe 4. Caractéristiques des trithérapies basées sur les INTI _____	102
Annexe 5. Caractéristiques des traitements basés sur les IP _____	104
Annexe 6. INNTI, trithérapies INTI et IP : caractéristiques des traitements chez des populations particulières _____	106
Annexe 7. Posologie des antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent _____	108
Annexe 8A. Interactions médicamenteuses entre antirétroviraux _____	109
Annexe 8B. Interactions médicamenteuses entre INNTI et IP _____	112
Annexe 8C. Interactions médicamenteuses avec les INNTI et les IP concernant les pays pauvres _____	114
Annexe 9. Sélection d'antirétroviraux utilisables chez la femme enceinte infectée par le VIH _____	120
Annexe 10. Forme et posologie des antirétroviraux à usage pédiatrique _____	122
Annexe 11A. Effets toxiques des antirétroviraux _____	128
Annexe 11B. Surveillance et prise en charge de la toxicité des antirétroviraux _____	134
Bibliographie _____	140
Groupe de travail intérimaire OMS sur les traitements antirétroviraux, Genève, 19-20 novembre 2001 _____	157
Réunion consultative internationale OMS sur les traitements antirétroviraux du VIH/SIDA, 22-23 mai 2001, Genève _____	159

ABRÉVIATIONS

3TC	lamivudine
ABC	abacavir
AGP	adénopathie généralisée persistante
AQ	assurance qualité
APV	amprénavir
ARV	antirétroviral
ASC	aire sous la courbe
AZT	zidovudine
CPK	créatine phosphokinase
d4T	stavudine
ddC	zalcitabine
ddI	didanosine
DLV	délavirdine
DOT	traitement sous surveillance directe
EFV	éfavirenz
EFZ	éfavirenz
ELISA	titrage au moyen d'un immunoabsorbant lié à une enzyme
FDA	Food and Drug Administration (Etats-Unis d'Amérique)
IDV	indinavir
INNTI	inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (analogue non nucléosidique de la transcriptase inverse)
INTI	inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (analogue non nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse)
IO	infection opportuniste
IP	inhibiteur de protéase
IST	infection sexuellement transmissible
LPV	lopinavir
MAN	mutation conférant une résistance aux analogues nucléosidiques

MSF	Médecins sans Frontières
NFV	nelfinavir
NIH	National Institutes of Health (Etats-Unis d'Amérique)
NVP	névirapine
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONG	organisation non gouvernementale
ONU	Organisation des Nations Unies
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
PCR	amplification génique (<i>polymerase chain reaction</i>)
PPC	pneumopathie à <i>Pneumocystis carinii</i>
PPD	dérivé protéique purifié
r	faible dose de ritonavir administrée comme renforceur du traitement
RTV	ritonavir
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
SNC	système nerveux central
SQV	saquinavir
TAHA	traitement antirétroviral hautement actif
TAR	traitement antirétroviral
TB	tuberculose
TDF	ténofovir
TI	transcriptase inverse
TME	transmission mère-enfant du VIH
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
ZDV	zidovudine

PRÉFACE

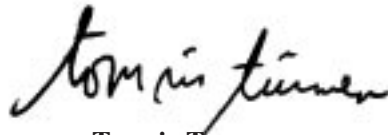
Il y a moins de dix ans, une personne vivant avec le VIH/SIDA n'avait guère d'espoir. L'infection par le VIH conduisait à une dégradation inexorable, pour aboutir à la destruction complète du système immunitaire et à la mort. L'introduction des antirétroviraux (ARV) en 1996 a constitué un tournant pour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

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

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

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

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



Tomris Turmen

*Directeur exécutif
Santé familiale et communautaire
Organisation mondiale de la Santé
Genève
Avril 2002*

RÉSUMÉ

Ces recommandations se situent dans la perspective de l'engagement constant de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'amélioration de l'accès aux traitements antirétroviraux partout dans le monde. Leur rédaction a nécessité tout au long de l'année 2001 des réunions consultatives internationales regroupant plus de 200 participants, cliniciens, chercheurs, représentants des pouvoirs publics, représentants de la société civile et personnes vivant avec le VIH/SIDA venus de plus de 60 pays. Les recommandations formulées dans la présente publication s'appuient largement sur l'examen des connaissances disponibles et reflètent les meilleures pratiques actuelles. Quand le corpus de données ne permettait pas de conclure, les recommandations formulées s'appuient sur le consensus des experts. Nous voudrions que ce guide aide les Etats Membres dans leur démarche visant à offrir des antirétroviraux à trois millions de personnes d'ici 2005.

A. Quand débiter le traitement ?

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

- maladie à VIH de stade IV (stade OMS) (SIDA clinique), quel que soit le nombre de CD4 ;
- maladie à VIH de stade I, II ou III (stades OMS), avec un nombre de CD4 inférieur à 200/mm³ ;
- maladie à VIH de stade II ou III (stades OMS), avec un nombre total de lymphocytes inférieur à 1200/mm³.

Les pays sont invités, chaque fois que possible, à utiliser la numération des CD4 dans leurs programmes de traitement antirétroviral, et à envisager l'emploi des méthodes simples et peu coûteuses qui existent maintenant pour pouvoir généraliser la pratique de la numération. A la place du nombre total de CD4 (numération des CD4), on peut utiliser le pourcentage de CD4. Un pourcentage de CD4 inférieur à 15 % correspond à une numération des CD4 inférieure à 200/mm³. Si la numération exacte des CD4 est impossible, on peut aussi utiliser un nombre de lymphocytes totaux égal ou inférieur à 1200/mm³ comme indicateur de la décision thérapeutique en présence d'une maladie à VIH symptomatique (c'est-à-dire stade II ou III de l'OMS). Si le nombre total de lymphocytes est mal corrélé au nombre de CD4, associé au stade clinique, c'est un marqueur utile de pronostic et de survie. La mesure de la charge virale (par dosage

de l'ARN du VIH-1 dans le plasma, par exemple) n'est pas considérée comme indispensable à la décision de mise en route du traitement.

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

B. Traitements antirétroviraux de première intention recommandés

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

Certains éléments devront être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux, tant au niveau des programmes que de chacun des patients : activité du traitement, profil des effets secondaires, maintien des possibilités futures de traitement, observance présumée d'un schéma thérapeutique donné par la population de patients considérée, état de santé (co-infections, anomalies métaboliques médicamenteuses, par exemple), grossesse ou risque de grossesse, traitements concomitants (en raison des risques d'interactions médicamenteuses), risque de primo-infection par des souches virales résistantes, coût et accessibilité. D'autres facteurs peuvent devoir être considérés quand les ressources sont limitées : accès à un petit nombre d'antirétroviraux seulement, insuffisance des infrastructures sanitaires, nécessité de faire parvenir les médicaments dans les zones rurales, incidence élevée de la tuberculose et de l'hépatite B et/ou C, présence enfin de plusieurs groupes et sous-types de VIH.

Le Tableau 3 indique les schémas thérapeutiques antirétroviraux de première intention destinés à l'adulte et à l'adolescent qui tiennent compte de tous ces éléments, à l'exception du coût des médicaments. Tous comportent une association de deux nucléosides et un troisième médicament puissant destiné à la renforcer. L'association zidovudine (ZDV)/lamivudine (3TC) est l'association de deux nucléosides recommandée en premier, en raison de son efficacité, de sa faible toxicité, de l'expérience clinique acquise et de l'existence d'une association fixe de ZDV/3TC. D'autres bithérapies basées sur les nucléosides peuvent remplacer l'association ZDV/3TC et notamment les associations stavudine (d4T)/3TC, d4T/didanosine (ddI) et ZDV/ddI, en fonction des préférences locales. La zidovudine et la stavudine ne doivent jamais être utilisées ensemble en raison d'un antagonisme prouvé entre ces deux médicaments.

Il faut noter que les schémas thérapeutiques ne comportant qu'une association de deux nucléosides ne sont plus recommandés dans la mesure où ils ne permettent pas d'inhiber suffisamment la réplication du VIH et sont susceptibles de donner lieu rapidement à une résistance.

Les avantages des schémas thérapeutiques basés sur une association de deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur non nucléosidique sont les suivants : les médicaments sont largement disponibles, leur coût est abordable, le nombre de comprimés à prendre est raisonnable, et ces schémas thérapeutiques ont une bonne activité. Leurs inconvénients principaux sont le risque d'apparition d'une résistance des virus et le risque d'hépatotoxicité de la névirapine (NVP) ; à cela s'ajoute la nécessité d'avoir deux schémas thérapeutiques distincts pour les hommes et les femmes, en raison du risque tératogène de l'éfavirenz (EFZ) qui interdit son utilisation chez la femme enceinte ou en âge de procréer ayant un risque de grossesse non désirée. Dans les pays où la fréquence du VIH-2 et celle du VIH-1 groupe O sont importantes, on pourra envisager de réserver les schémas thérapeutiques contenant un inhibiteur non nucléosidique aux patients ayant une infection à VIH-1 prouvée, le VIH-2 et le VIH-1 groupe O étant naturellement résistants à cette famille thérapeutique.

Le schéma thérapeutique ZDV/3TC/abacavir (ABC) est le plus facile à mettre en œuvre, tant du point de vue du patient que de celui du programme : deux comprimés seulement par jour sont nécessaires et il n'y a pas d'interactions médicamenteuses importantes. Ses inconvénients principaux sont les suivants : efficacité incertaine quand la charge virale est très élevée chez les patients à un stade très avancé de la maladie, pas de certitude concernant le coût des médicaments et notamment de ABC, risque de réaction d'hypersensibilité fatale susceptible de rester méconnue quand les ressources sont limitées. Les données concernant l'efficacité des autres associations possibles de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont relativement limitées, raison pour laquelle l'OMS ne peut recommander actuellement leur utilisation.

L'avantage du traitement basé sur une association de deux inhibiteurs nucléosidiques plus un inhibiteur de protéase (IP) est sa grande efficacité démontrée sur la diminution de la charge virale. Ses inconvénients sont le grand nombre de comprimés à prendre, l'importance des interactions avec d'autres médicaments qui empêchent ou compliquent l'administration pendant le traitement de la tuberculose par la rifampicine, les perturbations métaboliques et le recours indispensable à une chaîne du froid fonctionnelle quand les schémas thérapeutiques sont renforcés par le ritonavir.

C. Pourquoi changer de traitement antirétroviral ?

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

La toxicité se traduit par l'incapacité à tolérer les effets secondaires du médicament et par les dysfonctionnements organiques importants qui peuvent en résulter. La surveillance peut être clinique, d'après les indications du patient et l'examen physique ; elle peut aussi comporter un petit nombre d'analyses biologiques, en fonction des associations thérapeutiques utilisées.

Si un changement du schéma thérapeutique s'avère nécessaire en raison de son échec, il faut recourir à un schéma thérapeutique de deuxième intention différent. Si le changement est dicté par la toxicité, on peut, soit prescrire un schéma de deuxième intention entièrement nouveau, soit, si la toxicité est liée à un médicament particulier présent dans le traitement, remplacer ce dernier par un autre médicament dépourvu des mêmes effets secondaires.

D. Schémas thérapeutiques antirétroviraux de deuxième intention

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

Le Tableau 4 indique le traitement de deuxième intention qu'il est possible d'envisager chez l'adolescent et l'adulte compte tenu des traitements de première intention administrés indiqués au Tableau 3. Si le traitement de

première intention comportait l'association ZDV/3TC, celle-ci est normalement remplacée par l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques d4T/ddI. En outre, l'association ZDV/ddI peut remplacer l'association d4T/3TC, et inversement, la résistance croisée entre analogues nucléosidiques étant cependant de plus en plus préoccupante.

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

Compte tenu de la diminution de l'activité de presque tous les inhibiteurs nucléosidiques utilisés en deuxième intention, on préférera au nelfinavir (NFV) une association d'inhibiteur de protéase et de ritonavir à faible dose [indinavir (IDV)/r, lopinavir (LPV)/r, saquinavir (SQV)/r], en raison de leur bonne activité. Si l'on ne dispose pas d'inhibiteur de protéase renforcé par le ritonavir ou s'il existe une contre-indication clinique à leur utilisation, on pourra envisager l'utilisation de NFV à la place du composant IP.

E. Groupes particuliers de patients

1. Femmes en âge de procréer ou enceintes

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

Chez la femme en âge de procréer, le choix du traitement antirétroviral doit tenir compte du risque d'administration au début du premier trimestre, avant que la grossesse soit connue, pendant une période qui est essentielle pour le développement des organes fœtaux. Pour diminuer le risque de grossesse non désirée, une contraception efficace et appropriée sera mise à disposition des femmes placées sous traitement antirétroviral. Il est important de remarquer que certains antirétroviraux (les INNTI tels que NVP et EFZ ainsi que tous les inhibiteurs de protéase renforcés par le ritonavir) peuvent diminuer la concentration plasmatique des contraceptifs oraux, et les femmes traitées par ces médicaments doivent utiliser un autre mode de contraception ou une méthode contraceptive complémentaire pour éviter une grossesse.

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

2. *Enfants*

D'après des études limitées sur l'administration d'antirétroviraux hautement actifs (TAHA) chez l'enfant, on observe une amélioration des marqueurs de substitution largement comparable avec des schémas thérapeutiques antirétroviraux très divers.

La plupart des antirétroviraux disponibles pour l'adulte existent également sous forme pédiatrique. Les formes destinées à l'enfant sont dosées en fonction de la surface ou du poids corporel. Les traitements de première intention possibles chez l'enfant comportent l'association ZDV/3TC plus un inhibiteur non nucléosidique (NVP ou EFZ) ou ABC ; EFZ ne peut cependant pas être administré à l'enfant de moins de 3 ans par manque d'information sur la posologie appropriée. EFZ est néanmoins l'inhibiteur non nucléosidique de choix chez l'enfant sous rifampicine, lorsque le traitement antirétroviral a besoin d'être mis en route avant la fin du traitement antituberculeux. Le traitement de deuxième intention chez l'enfant, en cas d'échec thérapeutique en première intention, consiste à changer l'association nucléosidique de base (remplacer ZDV + 3TC par d4T + ddI) et à lui associer un inhibiteur de protéase. L'utilisation des antiprotéases autres que LPV/r et NFV pose des problèmes chez l'enfant, dans la mesure où IDV et SQV n'existent pas sous forme pédiatrique adaptée.

3. *Co-infections tuberculose-VIH*

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

pendant le traitement de la tuberculose par la rifampicine à cause de leurs interactions avec ce médicament.

4. *Utilisateurs de drogues injectables*

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

5. *Observance du traitement antirétroviral*

L'OMS recommande la mise au point de stratégies innovantes pour améliorer l'observance du traitement par le patient, le traitement devant être mené à vie.

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

6. *Surveillance de la pharmacorésistance*

L'OMS recommande que les pays qui envisagent la mise en œuvre de programmes de traitement antirétroviral instaurent simultanément un système sentinelle de surveillance de la résistance du VIH aux ARV. Un tel système permet de déceler une éventuelle pharmacorésistance à l'échelle

de la population et de modifier en conséquence les schémas thérapeutiques recommandés. Un réseau mondial de surveillance de la résistance du VIH est mis en place par l'OMS en collaboration avec les organisations partenaires pour aider les Etats Membres.

7. Surveillance clinique et biologique des traitements antirétroviraux

Quand les ressources sont limitées, l'OMS recommande que l'évaluation clinique préalable à la mise en route du traitement antirétroviral comporte les éléments suivants : documentation des antécédents médicaux, identification des affections présentes et passées liées au VIH, identification d'états de santé ou d'affections, comme la tuberculose ou la grossesse, susceptibles d'influer sur le choix du traitement et recherche des symptômes et des signes physiques présents.

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

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

Les tests de la première catégorie sont absolument indispensables avant l'introduction des traitements antirétroviraux dans un programme national. Les tests de base recommandés sont des tests biologiques courants en pratique clinique et sont nécessaires pour surveiller de manière efficace la plupart des traitements antirétroviraux. Devant la nécessité de fournir d'urgence des soins susceptibles de prolonger la vie de millions de personnes, l'OMS cherche à limiter au minimum les obstacles aux soins. Par conséquent, les analyses biologiques de base recommandées ne sont pas considérées comme absolument indispensables à la mise en route du traitement, mais doivent pouvoir être réalisées lorsque les ressources nécessaires existent. Les tests souhaitables peuvent améliorer l'efficacité de la surveillance et de l'évaluation des programmes. Les tests facultatifs peuvent être pratiqués dans les situations de ressources abondantes.

Les analyses biologiques indispensables avant la mise en route du traitement antirétroviral sont la recherche des anticorps anti-VIH et le dosage de l'hémoglobine ou un hémocrite. En effet, avant la mise en route du traitement antirétroviral il faut d'abord prouver la présence de l'infection à VIH puis rechercher une anémie pour pouvoir commencer l'administration de traitements contenant de la zidovudine.

Les tests de base recommandés doivent comporter une numération et une formule leucocytaire (pour pouvoir apprécier une éventuelle neutropénie et mesurer le nombre total de lymphocytes), un dosage des transaminases sériques (aspartate aminotransférase ou alanine aminotransférase) pour rechercher une éventuelle co-infection par un virus de l'hépatite et surveiller l'hépatotoxicité, un dosage de la créatininémie et/ou de l'urée sanguine pour évaluer la fonction rénale avant traitement, une glycémie et, chez la femme, un test de grossesse. Ces analyses ne sont pas absolument indispensables, mais sont fortement recommandées pour pouvoir surveiller la tolérance à ces agents et documenter si nécessaire la décision de changer de traitement. La numération des CD4 n'est pas à l'heure actuelle dans la liste des tests de base recommandés. La mise sur le marché de méthodes plus simples et moins coûteuses pourrait cependant rendre plus largement accessible la numération des CD4. L'OMS recommande de considérer le développement de la numération des CD4 comme une priorité, car ce test est le meilleur indicateur de la réponse immunologique au traitement.

La surveillance biologique souhaitable comporte le dosage de la bilirubinémie, de l'amylasémie, des lipides sériques et la numération des CD4. S'ils ne sont pas totalement indispensables, on estime cependant que ces tests apportent une information importante utile dans la surveillance des traitements antirétroviraux en situation de ressources limitées. La mesure de la charge virale est actuellement considérée comme facultative en raison de la limitation des ressources. La surveillance clinique est indispensable pour garantir l'innocuité et l'efficacité des traitements antirétroviraux administrés. Quand la surveillance biologique est limitée, la surveillance clinique prend encore plus d'importance.

L'OMS a en outre classé les tests de laboratoire d'après le niveau des services de santé où ils sont susceptibles d'être utilisés. Les tests simples et rapides de diagnostic du VIH et le recueil des prélèvements pour réaliser la numération des CD4 à un niveau supérieur du système de santé doivent être faisables dans le cadre des soins de santé primaires et au niveau du district. A ce dernier niveau, on doit aussi pouvoir réaliser divers tests et dosages : grossesse, hémoglobine, fonction hépatique, créatinine et glucose. Au niveau provincial, on doit, en plus de tous ces tests, pouvoir faire une numération des CD4. La mesure de la charge virale et de la résistance du virus doivent pouvoir être pratiquées au niveau central, si les ressources le permettent.

I. INTRODUCTION

Il y a moins de dix ans, quand il n'existait qu'une seule famille d'ARV, incapables d'inhiber suffisamment la réplication du VIH, la vie des personnes vivant avec le VIH/SIDA se déroulait dans le monde entier suivant le même cours immuable : destruction progressive du système immunitaire, mise en route d'une prophylaxie pour éviter les infections opportunistes, arrêt prématuré de la vie professionnelle, émaciation, enchaînement de périodes de mieux-être et de dégradation ponctuant le déclin inexorable vers le déficit immunitaire total et, finalement, la mort.

Depuis 1996 la manière dont les personnes des pays les plus riches considèrent le VIH/SIDA évolue, suite à l'apparition de nouvelles familles d'ARV administrés en association. Ces traitements ne guérissent pas la maladie et sont source de nouveaux problèmes pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA. Cependant, ils ont considérablement réduit les taux de mortalité et de morbidité, prolongé la durée de vie, amélioré la qualité de vie, revitalisé les communautés et transformé la perception du VIH/SIDA, qui est ainsi considérée comme une maladie chronique avec laquelle on peut vivre plutôt que comme un fléau.

Malheureusement, la quasi-totalité des 36 millions de personnes habitant les pays en développement et vivant actuellement avec le VIH/SIDA ne profitent pas de cette amélioration considérable du pronostic. L'OMS estime qu'en 2002, 6 millions de personnes au moins vivant en situation de ressources limitées ont un besoin *immédiat* de traitement antirétroviral indispensable à la survie. Dans le cas présent, 230 000 personnes seulement ont accès aux ARV. La moitié d'entre elles habitent au Brésil.

Au lendemain de la Conférence mondiale sur le SIDA qui s'est tenue à Durban en 2000 et de la session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations Unies sur le VIH/SIDA (UNGASS) en 2001, la détermination de la communauté internationale de s'attaquer à cette effroyable disparité entre personnes traitées et non traitées et entre riches et pauvres est plus forte que jamais. La communauté internationale reconnaît que donner l'accès dès que possible aux antirétroviraux à plusieurs autres millions de personnes vivant avec le VIH/SIDA est un impératif moral, social, politique et économique, et elle a entrepris la mobilisation de la grande alliance mondiale réclamée par le Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies afin d'atteindre les objectifs définis par l'UNGASS.

Ces recommandations font partie de l'engagement de l'OMS dans cette alliance. Leur rédaction a nécessité tout au long de l'année 2001 des réunions internationales regroupant plus de 200 participants, cliniciens, chercheurs, représentants des pouvoirs publics, représentants de la société

civile et personnes vivant avec le VIH/SIDA venus de plus de 60 pays. Les recommandations formulées dans la présente publication reposent largement sur l'examen des connaissances disponibles et reflètent les meilleures pratiques actuelles. Quand le corpus de données ne permettait pas de conclure, les recommandations ont été formulées en s'appuyant sur le consensus des experts. L'OMS reconnaît que dans un domaine dont l'évolution est extrêmement rapide, les recommandations devront être actualisées régulièrement.

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

- l'initiative pour accélérer l'accès aux médicaments contre le VIH/SIDA, qui en janvier 2002 avait obtenu une diminution considérable du coût des ARV dans 20 pays en développement ;
- l'UNICEF, l'ONUSIDA, MSF et l'OMS, qui ont recensé les ressources et les prix des médicaments utilisés au cours de l'infection à VIH ;
- l'OMS et l'ONUSIDA, qui ont étudié la situation des brevets concernant les médicaments liés au traitement de l'infection à VIH ;
- l'OMS, qui augmente les ressources financières et humaines pour renforcer la capacité des systèmes de santé concernant le VIH/SIDA, notamment le lancement d'un réseau international d'établissements de formation aux soins de l'infection à VIH ;
- le Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme, lancé par le Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies en 2001, qui représente un investissement nouveau considérable dans la lutte contre ces trois grandes maladies infectieuses.

II. OBJECTIFS DE LA PUBLICATION

Actuellement, moins de 5 % des personnes qui ont besoin d'ARV peuvent avoir accès à ces médicaments quand les ressources sont limitées. D'après l'OMS, trois millions au moins de personnes nécessitant des soins devraient pouvoir les obtenir d'ici 2005, ce qui représenterait une multiplication par plus de dix de l'accès aux médicaments.

Ces recommandations ont pour objectif d'aider et de faciliter la gestion et le développement du traitement antirétroviral dans les prochaines années grâce à une démarche de type santé publique qui consiste essentiellement à :

- 1) développer les programmes de traitement antirétroviral pour répondre aux besoins des personnes vivant avec le VIH/SIDA dans les situations où les ressources sont limitées ;
- 2) standardiser et simplifier les schémas thérapeutiques antirétroviraux pour permettre une mise en œuvre efficace des programmes de traitement ;
- 3) veiller à ce que les programmes de traitement antirétroviral s'appuient sur les données scientifiques les meilleures, pour éviter l'utilisation de protocoles thérapeutiques de faible qualité qui, à l'échelon individuel, compromettent l'issue du traitement, et, à l'échelle de la population, créent un risque d'émergence de virus pharmacorésistants.

Si l'on espère que cette publication sera utile aux cliniciens placés en situation de ressources limitées, on la destine principalement aux conseillers techniques des programmes, aux responsables des programmes nationaux de lutte contre le SIDA et aux autres dirigeants participant à la planification des stratégies nationales et internationales de soins contre l'infection à VIH connaissant ces mêmes situations. Ces recommandations se veulent un guide pour codifier le choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux dont l'activité et la faisabilité sont maximales et pour pouvoir les utiliser dans le cadre d'une réponse nationale de grande ampleur. Il s'agit de standardiser et de simplifier le traitement antirétroviral, comme cela a été fait pour le traitement antituberculeux des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, en tenant compte de la relative complexité du traitement contre le VIH. On trouvera donc exposés différents schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention, compte tenu des besoins des systèmes de santé souvent dépourvus de ressources humaines suffisantes et de moyens de surveillance sophistiqués, et sans compromettre la qualité et l'issue des traitements proposés.

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

III GÉNÉRALITÉS ET FINALITÉS

L'épidémie de SIDA a commencé il y a plus de 20 ans. D'après l'OMS et l'ONUSIDA, il y avait à la fin de l'année 2001 plus de 40 millions de personnes infectées, et environ 25 millions de personnes décédées¹⁻⁴. Plus de 90% des personnes infectées habitent dans des pays en développement où l'accès aux ARV est l'exception plutôt que la règle. L'OMS estime que, dans les pays en développement, moins de 5% des personnes ayant besoin d'un traitement antirétroviral peuvent y accéder. La réduction considérable de la mortalité et de la morbidité due à l'arrivée de traitements antirétroviraux puissants dans les pays développés n'a pas eu lieu dans la plupart des régions où le besoin est le plus grand⁵⁻¹⁰. Plusieurs événements d'importance ont marqué les deux dernières années et ont fourni l'impulsion nécessaire pour réparer cette injustice. On citera notamment la Conférence mondiale sur le SIDA qui s'est tenue à Durban en 2000 et a permis une prise de conscience aiguë de l'ampleur du problème, une réduction du prix des antirétroviraux et la mise en place et la création du Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme ainsi qu'une mobilisation multisectorielle et mondiale contre le SIDA, laquelle trouve son expression la plus nette dans la Déclaration d'engagement de l'UNGASS sur le VIH/SIDA. Celle-ci recommande vivement de considérer les soins et la prévention de l'infection à VIH comme complémentaires et invite les pouvoirs publics à fournir des prestations de la plus grande qualité possible, traitement antirétroviral compris, aux personnes vivant avec le VIH/SIDA (Déclaration UNGASS, article 55, 2001). Le traitement antirétroviral doit être considéré dans le cadre global des soins essentiels aux personnes infectées par le VIH et comme un complément indispensable des programmes de prévention. Fournir des traitements antirétroviraux permet aussi de renforcer l'efficacité des campagnes de prévention, d'encourager le conseil et le dépistage volontaire et de contribuer à déstigmatiser l'infection à VIH. En outre, les antirétroviraux ont montré leur grande efficacité dans la prévention de la transmission mère-enfant (TME) du VIH et pourraient diminuer la transmission sexuelle dans la population générale^{11,12}.

Les recommandations concernant le traitement antirétroviral ont dans la plupart des cas été élaborées pour être mises en œuvre dans des pays à revenu élevé ou intermédiaire. Toutes ces recommandations, y compris celles que l'OMS a mises au point pour les situations où les ressources sont limitées, mettent l'accent sur la prise en charge individuelle¹³⁻¹⁶. La présente publication pourra être utile aux cliniciens mis en situation de ressources limitées mais ne remplace pas les manuels fournis par les programmes. Ces manuels devront être élaborés par chacun des programmes de traitement antirétroviral quand aura été fait le choix du schéma thérapeutique de première intention et du ou des schémas

thérapeutiques de deuxième intention ainsi que des modalités de surveillance du traitement chez les patients. Ces recommandations ont pour objectif de faciliter le changement radical d'échelle qui permettra aux pays dans lesquels les infrastructures sont insuffisantes et la limitation des ressources drastique, de pouvoir soigner des millions de personnes infectées.

La finalité de ce document est par conséquent de servir de guide à la conception de programmes de traitement antirétroviral par les programmes nationaux de lutte contre le SIDA quand les ressources des pays sont limitées. Il indique en particulier les choix possibles parmi les traitements susceptibles d'être inclus dans des programmes de traitement antirétroviral en fonction des besoins de certains groupes de personnes vivant avec le VIH/SIDA. Il donne également des informations concernant la surveillance du traitement.

Cette publication est d'abord destinée aux planificateurs des soins de santé, puis aux cliniciens qui participent à la conception des programmes. Un élément important de cette démarche de santé publique est la fourniture de traitements antirétroviraux puissants et efficaces qui maximisent les bénéfices individuels des participants aux programmes et qui garantissent des possibilités ultérieures de traitement des futurs patients, tout en tenant compte des caractéristiques propres aux pays en développement : prévalence élevée de la tuberculose, de l'hépatite virale et d'autres pathologies concomitantes; contraintes liées au financement, au système de gestion des médicaments et aux moyens du système de santé, à savoir, personnel, installations et surveillance. Pour obtenir un résultat, il faut impérativement que les traitements sélectionnés inhibent la réplication virale chez un nombre important de personnes. Seule une inhibition maximale de la réplication virale peut empêcher l'émergence de souches résistantes.

Ce paradigme applique une démarche de santé publique destinée à faciliter le changement d'échelle. Ces nouvelles recommandations, qui proposent divers protocoles thérapeutiques antirétroviraux de première et de deuxième intention sont élaborées à l'attention des conseillers techniques des programmes nationaux et des responsables des politiques de planification nationale et internationale des stratégies de soins anti-VIH en réponse à la pandémie de VIH/SIDA. Dans les Etats Membres, les conseillers techniques des programmes sont invités à sélectionner un schéma thérapeutique antirétroviral associé de première intention et un ou deux schémas de deuxième intention, qui pourront être utilisés à grande échelle dans leur système de santé. Avec cette approche, les soignants peuvent prescrire des antirétroviraux et surveiller le traitement en ayant reçu une formation minimale et en ne disposant que d'un accès limité aux analyses de laboratoire, ce qui a pour but de diminuer les besoins de formation et de faciliter les approvisionnements.

IV. MODALITÉS DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

C'est grâce à la meilleure connaissance de la pathogénie de la maladie qu'une approche rationnelle du traitement antirétroviral peut être élaborée. Les seuls schémas thérapeutiques assez puissants pour faire chuter brutalement la réplication virale, empêcher l'apparition d'une résistance et finalement éviter l'échec thérapeutique pendant un temps assez long, sont ceux qui associent au moins trois antirétroviraux (trithérapie)¹⁷⁻²⁵. Ces schémas thérapeutiques ont été reliés à une restauration de l'immunité, à un ralentissement de la progression pathologique, à des réponses thérapeutiques durables, à l'amélioration de la qualité de vie et à la prévention de l'apparition de souches résistantes^{8, 26-43}. La baisse de morbidité et de mortalité qui a suivi l'introduction des traitements antirétroviraux puissants a été confirmée partout où ils ont été utilisés, y compris dans les pays en développement, et notamment le Brésil, l'Ouganda, le Sénégal et la Thaïlande⁹⁻⁴⁴⁻⁴⁷.

Les recommandations qui s'appliquent aux adultes, hommes et femmes non enceintes, infectés par le VIH, sont le cœur de ce document. Les questions spécifiques à la femme enceinte, à l'enfant, aux patients atteints d'infections concomitantes et aux utilisateurs de drogues injectables sont traitées dans des chapitres distincts pour donner à la publication un intérêt plus général et pour renforcer le principe selon lequel l'accès aux soins est un droit de toutes les personnes infectées par le VIH. Le traitement prophylactique après exposition accidentelle au VIH et la prévention de la transmission mère-enfant du VIH sont des indications importantes de l'administration des ARV mais qui n'entrent pas dans le propos de cette publication et sont donc traitées séparément par l'OMS.

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

En situation de ressources limitées, l'OMS recommande de mettre en route le traitement antirétroviral chez les personnes atteintes de maladie symptomatique (SIDA, maladie de stade IV et de stade III avancé chez l'adulte (stades OMS)), quel que soit le nombre de CD4 ou le nombre total de lymphocytes. Le traitement est également recommandé devant les formes symptomatiques précoces (stades OMS II et III chez l'adulte), et les formes asymptomatiques (stade OMS I chez l'adulte) quand le nombre de CD4 est voisin de $200/\text{mm}^3$ ou inférieur, ou quand le pourcentage de CD4 est inférieur à 15 % (Tableau 1). Si la numération des CD4 n'est pas possible, le traitement est recommandé chez les personnes symptomatiques (stades OMS II et III chez l'adulte) avec un nombre total de lymphocytes inférieur à $1200/\text{mm}^3$ (Tableau 1, Annexe 1). On notera cependant que si seule la numération des lymphocytes totaux est praticable, les personnes asymptomatiques qui nécessitent un traitement ne peuvent pas être identifiées avec exactitude et que le traitement ne peut leur être proposé qu'à partir du moment où leur maladie à VIH évolue et où les symptômes apparaissent. Chaque fois que possible, les pays sont invités à utiliser les méthodes existantes simples et peu coûteuses de numération des CD4.

La recommandation de ne commencer le traitement chez les patients asymptomatiques que si le nombre de CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$ tient compte d'un problème important posé par les TAR et qui n'est pas encore résolu : quand faut-il débiter le traitement chez les personnes VIH-positives et asymptomatiques dont l'infection est établie ? Si la mise en route du traitement avant que le nombre de CD4 chute en dessous de $200/\text{mm}^3$ a sans nul doute des avantages au plan clinique, le seuil fixé actuellement au-dessus de $200/\text{mm}^3$ pour la mise en route du traitement n'est pas définitif ⁴⁸⁻⁵².

Il faut reconnaître que des tests de numération des CD4 financièrement abordables et exacts sont difficilement réalisables dans un grand nombre de pays où habitent la plupart des personnes nécessitant un traitement urgent. En présence de symptômes associés au VIH, le seuil de 1200 lymphocytes totaux/ mm^3 s'est montré utile. Si le nombre de lymphocytes totaux est mal corrélé au nombre de CD4, c'est néanmoins un marqueur utile de pronostic et de survie à condition qu'il soit utilisé en conjonction avec le stade clinique⁵³⁻⁵⁹ (Tableau 1). Chez les sujets infectés par le VIH et asymptomatiques son intérêt est moindre. Par conséquent, le traitement ne peut pas être recommandé chez ces patients en utilisant comme seul critère le nombre de lymphocytes totaux. On voit ainsi qu'il est urgent de mettre au point des techniques de détermination du nombre de CD4 peu coûteuses et utilisables dans les pays en développement.

Tableau 1. Recommandations pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent atteints d'infection à VIH documentée

Si la numération des CD4 est possible :
<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de stade IV (stade OMS), quel que soit le nombre de CD4^a • Maladie de stade I, II ou III^a (stade OMS) avec un nombre de CD4 < 200/mm^{3b}
Si la numération des CD4 est impossible :
<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de stade IV (stade OMS), quel que soit le nombre total de lymphocytes • Maladie de stade II ou III^c (stade OMS) avec un nombre total de lymphocytes < 1200/mm^{3c}

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

^b Au-dessus de 200/mm³, le nombre exact de CD4 à partir duquel il faut mettre en route un traitement antirétroviral n'est pas fixé, mais la présence de symptômes et la vitesse à laquelle les CD4 diminuent (si la mesure est possible) doivent intervenir dans la décision. Un nombre de CD4 de 200/mm³ est l'équivalent d'un pourcentage de CD4 voisin de 15 %.

^c Un nombre total de lymphocytes <1200/mm³ peut être utilisé comme seuil à la place de la numération des CD4 quand celle-ci n'est pas réalisable et qu'il existe des symptômes liés au VIH. Cet indicateur est moins utile chez le patient asymptomatique. Par conséquent, en l'absence de numération des CD4, le patient infecté par le VIH et asymptomatique (stade I de l'OMS) ne doit pas être traité dans la mesure où il n'existe pas actuellement d'autre marqueur fiable applicable en situation de ressources très limitées.

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

En situation de ressources limitées, l'OMS recommande que le choix des programmes de traitement antirétroviral porte sur un seul schéma thérapeutique antirétroviral puissant en première intention, utilisable chez la plupart des patients pour débiter le traitement. Les essais cliniques avec différentes trithérapies ont en général montré une activité antivirale comparable^{32, 36, 39, 42, 63-65}. Parmi ces schémas thérapeutiques, le choix dépend ensuite d'autres considérations, notamment du profil des effets secondaires, des interactions médicamenteuses possibles, des pathologies concomitantes (tuberculose, hépatite), de la possibilité de garder d'autres traitements en réserve en cas d'échec thérapeutique, de la disponibilité du médicament et de son coût.

Parmi les 16 antirétroviraux approuvés aux Etats-Unis d'Amérique pour le traitement de l'infection à VIH-1, six sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), un est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse, trois sont des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et six sont des inhibiteurs de protéase (IP). Treize d'entre eux figurent dans les présentes recommandations (Tableau 2).

Tableau 2. Antirétroviraux approuvés figurant dans les recommandations OMS pour l'utilisation des antirétroviraux^a

Inibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Inhibiteurs de protéase (IP)
zidovudine (ZDV, AZT) ^b	ténofovir (TDF)	névirapine (NVP) ^b	saquinavir (SQV) ^b
didanosine (ddl) ^b		éfavirenz (EFZ) ^b	ritonavir (RTV) (utilisé comme renforteur) ^b
stavudine (d4T) ^b			indinavir (IDV) ^b
lamivudine (3TC) ^b			nelfinavir (NFV) ^b
abacavir (ABC) ^b			lopinavir/ritonavir (LPV/r) ^b

^a Approuvés et disponibles en général dans les pays industrialisés depuis janvier 2002.

^b Approuvés aux fins de l'inclusion dans la liste OMS des médicaments essentiels depuis avril 2002.

Les schémas thérapeutiques recommandés (Tableau 3) comportent tous une association de deux nucléosides qui constitue la base du traitement à laquelle on ajoute un inhibiteur de protéase (IP), un INNTI ou l'abacavir (ABC) qui est un INTI puissant. La bithérapie nucléosidique de base peut alors être la suivante : zidovudine (ZDV)/lamivudine (3TC), stavudine (d4T)/3TC, d4T/didanosine (ddI), ZDV/ddI, ZDV/zalcitabine (ddC) et ddI/3TC. Parmi ces associations, les deux premières sont apparues comme les meilleures pour commencer un traitement en raison de leur efficacité, de leur profil toxique et de la longue expérience clinique dont on dispose^{30,66,67}. L'association d4T/ddI garde une place importante dans les schémas thérapeutiques puissants, mais pose des problèmes dus aux risques d'acidose lactique, en particulier chez la femme enceinte, d'hépatotoxicité et de neurotoxicité (à la fois de neuropathie périphérique et d'affections comparables au syndrome de Guillain-Barré)⁶⁸. Parmi les INTI, d4T a été fortement associé à la survenue de lipoatrophie dans certaines études⁶⁹⁻⁷². Des études basées sur des critères cliniques sont en faveur de l'utilisation de l'association ZDV/ddI^{73,74}. La ddI peut être administrée en une prise par jour et la présentation sous enrobage gastro-résistant qui vient d'être mise au point améliore considérablement la tolérance à ce médicament. L'association ddI/3TC semble avoir une activité antirétrovirale comparable aux autres associations de deux INTI mentionnées, mais les données en faveur de leur utilisation sont moins nombreuses. La ddC n'est pas recommandée, car trois prises par jour sont nécessaires et des neuropathies périphériques ont été observées. Si l'on manque de données directement comparables, il semble cependant que ces cinq associations de deux nucléosides possèdent une activité antirétrovirale propre comparable chez les patients « neufs », c'est-à-dire n'ayant jamais été traités^{66,67,75,76}. Compte tenu de sa bonne efficacité, de sa faible toxicité, de l'expérience clinique acquise et de l'existence d'une association fixe ZDV/3TC, celle-ci est recommandée comme premier choix en première intention parmi les associations de deux INTI. Cependant, des décisions différentes pourront être prises en fonction des caractéristiques locales (Tableau 3).

On notera que ABC peut également être utilisé dans la bithérapie nucléosidique de base lors d'un premier traitement, mais que dans le cadre de ces recommandations son utilisation est limitée aux trithérapies constituées de trois INTI dont il est l'élément essentiel. Certaines associations de deux nucléosides ne doivent jamais être employées en raison de l'antagonisme qui peut exister entre antirétroviraux (ZDV et d4T, par exemple.)⁷⁷.

Le ténofovir (sous forme de disoproxil fumarate) (TDF), le dernier venu dans l'arsenal des antirétroviraux approuvés, est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse qui ne nécessite qu'une diphosphorylation intracellulaire pour devenir actif contre la transcriptase inverse du VIH. Du point de vue opérationnel, ce médicament peut être considéré comme une possibilité nouvelle s'ajoutant aux inhibiteurs

nucléosidiques. Il est envisagé ultérieurement dans cette publication car les données des essais cliniques ont été obtenues chez des populations qui ont déjà une expérience des traitements antirétroviraux. Compte tenu de sa tolérance et de l'administration en prise quotidienne unique, il semble aussi pouvoir être utilisé très facilement dans des schémas thérapeutiques en prise quotidienne unique chez des personnes n'ayant jamais été traitées.

Il n'est pas recommandé de mettre en route le traitement avec une bithérapie comportant deux INTI, l'activité d'un tel schéma thérapeutique n'étant pas optimale et la survenue d'une pharmacorésistance étant prévisible. On reconnaît cependant qu'un grand nombre de personnes des pays en développement infectées par le VIH sont actuellement traitées par des bithérapies comportant deux inhibiteurs nucléosidiques, car les trithérapies et tétrathérapies ne sont pas financièrement accessibles. Les bithérapies comportant deux INTI étant considérées comme infra-optimales dans les présentes recommandations ainsi que dans d'autres recommandations publiées, il faudra envisager de modifier le traitement des personnes actuellement sous bithérapie nucléosidique, donnant des résultats satisfaisants pour qu'elles bénéficient des schémas thérapeutiques actifs présentés dans ce document. Si un tel changement n'est considéré ni souhaitable ni faisable en raison du manque de ressources du pays ou de considérations tenant au médecin ou au patient, ces personnes poursuivront leur traitement lorsqu'on estime qu'il leur est toujours bénéfique. En aucun cas, cependant, la proposition ci-dessus n'est une approbation de la poursuite des traitements initialement mis en place, et tout doit être fait pour pouvoir proposer un traitement de qualité à tous les patients chez lesquels il a été entrepris.

Pour que le schéma thérapeutique antirétroviral soit puissant, il suffit d'ajouter un troisième médicament à l'association nucléosidique de base. Trois possibilités sont alors données pour ajouter un médicament : 1) un INNTI; 2) abacavir; 3) IP (avec ou sans petite dose de ritonavir pour obtenir un effet de synergie renforçatrice). Ces trois possibilités évitent le recours à d'autres familles médicamenteuses, respectivement IP, IP et INNTI, INNTI, une démarche capitale qui permet de garder en réserve d'autres possibilités de traitement en cas d'échec thérapeutique. Si deux autres schémas thérapeutiques puissants peuvent être utilisés pour la mise en route du traitement, à savoir l'association IP plus INNTI plus INTI et IP plus INNTI, ces schémas ne sont pas envisagés ici car ils ont été moins bien étudiés comme premier traitement et par conséquent ne sont pas envisagés en première intention pour la mise en route du traitement dans les pays développés.

Des différences commencent à être évoquées entre ces schémas de base : LPV/r a par exemple été associé dans une étude à des résultats virologiques meilleurs que ceux obtenus avec NFV⁷⁸. On remarquera également que l'utilisation des trithérapies comportant trois INTI, dont ABC est mal connue quand la maladie est avancée³⁹. Si ces résultats provenant des

essais cliniques sont importants, ils ne sont qu'un des éléments à prendre en considération à la mise en route du traitement dans le choix de l'inhibiteur de protéase ou celui de ABC. Le choix s'appuie donc en général sur d'autres critères, et notamment sur le profil des effets secondaires, le risque d'interactions médicamenteuses, la possibilité de conserver plusieurs traitements de réserve en cas d'échec thérapeutique, ainsi que la disponibilité et le coût des médicaments.

Tableau 3. Schémas thérapeutiques antirétroviraux recommandés en première intention chez l'adulte et l'adolescent atteints d'infection à VIH documentée

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

^a L'association ZDV/3TC est l'association de deux INTI recommandée en première intention en raison de son efficacité, de sa faible toxicité, de l'expérience clinique acquise et de l'existence d'une association fixe. Elle peut être remplacée par d'autres associations de deux inhibiteurs nucléosidiques notamment d4T/3TC, d4T/ddI et ZDV/ddI, en fonction des préférences locales (voir texte). ZDV et

d4T ne doivent jamais être utilisées ensemble en raison d'un antagonisme prouvé. On préférera si possible les associations présentées en dose fixe qui favorisent l'observance du traitement par le patient.

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

Quand elles sont disponibles, les associations à dose fixe sont utiles car elles permettent de simplifier le schéma thérapeutique et par conséquent d'améliorer l'observance. Les grandes firmes pharmaceutiques fabriquent actuellement trois associations à dose fixe qui figurent dans les présentes recommandations : ZVD/3TC, ZDV/3TC/ABC et LPV/r. Les associations présentées en dose fixe sont également fabriquées par les génériqueurs (par exemple d4T/3TC/NVP et ZDV/3TC/NVP), elles pourraient avoir plusieurs avantages si leur utilisation est légale et si leur qualité et leur bioéquivalence ont été démontrées : simplification des schémas thérapeutiques, diminution du coût et amélioration de l'observance.

Tous les schémas thérapeutiques examinés ici pour la mise en route du traitement s'appliquent aux infections sensibles dues aux principaux sous-types de VIH-1. Concernant les infections par des sous-types de VIH-1 groupe O et par le VIH-2, seuls les schémas thérapeutiques basés sur trois INTI et des IP seront utilisés, ces virus étant spontanément résistants à la familles des INNTI.

La posologie chez l'adulte est indiquée à l'Annexe 7. Les effets toxiques et les interactions médicamenteuses concernant les antirétroviraux recommandés sont indiqués au Tableau 10 et aux Annexes 8 et 11 (voir également le chapitre XV).

A. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les INNTI sont généralement des anti-VIH-1 très puissants mais sont dépourvus d'activité sur les sous-types de VIH-1 groupe O et sur le VIH-2. Il existe trois inhibiteurs non nucléosidiques approuvés mais seuls sont recommandés l'éfavirenz (EFZ) et la névirapine (NVP), en raison du trop grand nombre de comprimés à prendre et de l'administration en trois prises quotidiennes avec la délavirdine (DLV). EFZ et NVP seront associés à deux INTI (Tableau 3, Annexes 3 et 6). Les données des essais cliniques et des études de cohorte donnent à penser que l'association avec l'éfavirenz ou la névirapine ont une activité au moins comparable à celle des schémas basés sur un IP. Si lors de réunions de l'OMS des experts ont estimé que les données concernant EFZ sont peut-être plus convaincantes^{36,42,62}, il n'existe pas actuellement d'essai clinique comparatif et randomisé qui permet d'affirmer avec certitude que EFZ est plus actif que NVP ou l'inverse. Aujourd'hui, le choix doit donc s'appuyer sur la tolérance et l'observance prévues, le profil de toxicité, l'existence d'un état de santé ou d'une affection particulière (grossesse ou risque de grossesse, tuberculose évolutive ou autre co-infection importante) et la disponibilité du médicament. EFZ existe maintenant en comprimés dosés à 600 mg, à administrer en prise quotidienne unique, ce qui accroît encore l'intérêt de ce médicament. Cependant, l'exposition *in utero* à EFZ chez les primates est apparue responsable d'anomalies du système nerveux central et de malformations craniofaciales ; ce médicament est par conséquent contre-indiqué chez la femme sous ART qui est enceinte ou

souhaite l'être. C'est la raison pour laquelle NVP est considéré comme l'inhibiteur non nucléosidique de choix chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace. Les effets secondaires possibles de NVP, notamment les éruptions cutanées et surtout l'hépatotoxicité, ne doivent pas être méconnus. L'éfavirenz est susceptible de diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux, et si ce médicament est adopté, il faut par conséquent faire appel à un autre mode de contraception.

B. Schémas thérapeutiques basés sur une association de trois inhibiteurs nucléosidiques

Dans les présentes recommandations, les trithérapies nucléosidiques, considérées sont celles qui comportent ABC, en raison de la bonne activité de cet antiviral (Tableau 3, Annexes 4 et 6)^{39,79}. La plupart des données concernant les trithérapies nucléosidiques utilisant ABC ont été obtenues en l'associant à ZDV et 3TC ; l'activité des différentes associations de deux INTI indiquées ci-dessus étant comparable, une certaine souplesse semble possible. Il reste que l'existence d'une association en dose fixe combinant ZDV, 3TC et ABC permet l'administration d'une trithérapie puissante au moyen d'un seul comprimé deux fois par jour. Une telle approche, avec un petit nombre de comprimés à prendre et une bonne observance attendue du traitement, présente donc des avantages considérables. En outre, l'absence d'interactions avec la rifampicine et la stabilité à température ambiante sont des caractéristiques intéressantes. Cette association a néanmoins des inconvénients : efficacité incertaine dans les formes avancées, risque d'hypersensibilité à ABC possible chez 5 % des patients prenant ce médicament pour la première fois, données insuffisantes sur l'utilisation de ABC pendant la grossesse. Le diagnostic d'hypersensibilité à ABC, un effet secondaire potentiellement mortel de ce médicament, risque de rester méconnu dans les régions où l'incidence des affections fébriles telles que le paludisme et la tuberculose est élevée.

C. Schémas thérapeutiques basés sur les inhibiteurs de protéase

Il existe six inhibiteurs de protéase approuvés ; quatre seulement sont toutefois recommandés en première intention compte tenu de la tolérance, de l'expérience clinique et des difficultés d'utilisation en situation de ressources limitées bien connues des experts. Ces quatre antiviraux sont le nelfinavir (NFV), l'indinavir (IDV) associé à une petite dose de ritonavir (RTV), le lopinavir (LPV/r) et le saquinavir (SQV) associé à une petite dose de RTV (Tableau 3)^{80,81}. Même renforcé par une petite dose de RTV l'amprénavir (APV) n'est pas recommandé pour mettre en route un traitement en raison de la taille des comprimés et de leur nombre. On préférera l'utiliser en situation de «sauvetage», en attendant que le précurseur de APV actuellement en cours de mise au point soit disponible. Utilisé seul à dose entière, RTV pose des problèmes considérables de tolérance qui limitent son intérêt ; il est donc préférable de l'utiliser en

petite dose, comme renforçateur. Un résumé des caractéristiques des schémas thérapeutiques basés sur les IP est donné aux Annexes 5 et 6. Chacun de ces IP, associé à deux INTI, a une activité suffisante pour pouvoir être recommandé ici, mais chacun a toutefois des inconvénients propres. NFV est largement prescrit, n'a pas besoin d'être conservé au réfrigérateur, permet plus de solutions de rechange si une résistance est décelée rapidement et que le virus subit une mutation D30N, et est sans risque pendant la grossesse^{37, 82-84}. Cependant, le nombre de comprimés à prendre est assez grand, la diarrhée est un effet secondaire fréquent et l'association avec la rifampicine est impossible. Les avantages en faveur de l'utilisation de IDV sont son activité et une bonne expérience basée sur des essais utilisant des critères cliniques^{29-32, 41, 82, 85}. Renforcé par une faible dose de RTV, IDV n'a plus besoin d'être pris à jeun et l'association IDV/RTV ne nécessite que deux prises quotidiennes. Cependant, le nombre de comprimés à prendre reste plus élevé que souhaité et sous les climats tropicaux il est difficile à utiliser, l'apport hydrique quotidien devant être important pour éviter une néphrolithiase ; il faut en outre conserver RTV au réfrigérateur pour prolonger sa stabilité. De plus, IDV comme RTV sont incompatibles avec la rifampicine. L'association LPV/r, le dernier des IP approuvés, a l'avantage d'avoir une bonne activité, une présentation associant les deux médicaments qui améliore sa pharmacocinétique et une tolérance relativement bonne. Pour ce qui est de ses inconvénients, LPV/r a peu été utilisé pendant la grossesse et c'est un médicament incompatible avec la rifampicine. SQV, associé lui aussi avec une faible dose de RTV, est un autre IP possible. Cette association a été étudiée récemment et présente l'avantage d'être bien tolérée et de pouvoir être incluse dans un régime thérapeutique en deux, voire une, prises quotidiennes. En outre, il serait compatible avec la rifampicine (voir chapitre XII). L'utilisation de RTV permet une présentation de SQV en capsules ou en gélules et il semble que, sous cette dernière forme, cette association provoque moins d'effets secondaires digestifs. La biodisponibilité de SQV est faible lorsque le médicament est administré seul et les gélules de SQV seront donc administrées avec RTV comme renforçateur. L'inconvénient de cette association SQV/RTV est que les données disponibles sont assez peu nombreuses. Le ritonavir doit être conservé au réfrigérateur pour que sa stabilité puisse dépasser 30 jours, ce qui est difficile dans les régions où les ressources sont très limitées. Lorsque la réfrigération n'est pas possible au domicile du patient ou de sa famille, le centre qui délivre le médicament doit pouvoir normalement conserver le médicament et le remettre au patient ou mettre ce service en place.

La toxicité métabolique associée aux antirétroviraux en général, et aux inhibiteurs de protéase en particulier est extrêmement préoccupante et fait l'objet de recherches intensives^{86, 87}. Les effets toxiques associés aux IP sont décrits en détail au Tableau 10 et à l'Annexe 11 (voir chapitre XV).

VII. QUAND FAUT-IL CHANGER DE TRAITEMENT CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT ?

La modification du schéma thérapeutique antirétroviral initialement mis en place peut être motivée par différentes raisons : intolérance entraînant une mauvaise observance, toxicité du médicament, survenue d'une tuberculose évolutive ou d'une grossesse, échec thérapeutique.

A. Changement de traitement pour cause d'échec thérapeutique

Si l'on envisage une modification complète du traitement en raison d'un échec thérapeutique, celui-ci doit tout d'abord être défini. L'échec thérapeutique peut avoir une définition clinique, immunologique et/ou virologique. L'échec clinique est une évolution clinique de la maladie, avec l'apparition d'une infection opportuniste ou d'une tumeur alors que les médicaments ont été administrés suffisamment longtemps pour susciter une restauration immunitaire conférant une certaine protection. Ce phénomène doit être distingué du syndrome de reconstitution immunitaire qui peut s'observer dans les semaines suivant la mise en place du traitement quand une infection infraclinique est préalablement présente⁸⁸. Si la prise en charge des syndromes de reconstitution immunitaire peut être difficile, le changement de traitement antirétroviral n'est pas indiqué. L'échec immunologique peut être défini par la chute de plus de 30 % du nombre de CD4 à partir de la valeur maximale ou par un retour à une numération des CD4 identique ou inférieure à celle qui précédait le traitement¹⁶. Aucune définition de l'échec immunologique ne peut être acceptée si la numération des CD4 n'est pas possible. Il n'existe pas de définition consensuelle de l'échec virologique, mais la présence ininterrompue ou à répétition d'une virémie décelable est l'indication d'une inhibition incomplète de la réplication du virus. La mesure de la charge virale n'est généralement pas possible en situation de ressources limitées et n'est pas recommandée pour la surveillance systématique du traitement dans ce guide ; le lecteur voudra bien se reporter à d'autres recommandations¹⁶ concernant la surveillance du traitement antirétroviral par la mesure de la charge virale. On espère toutefois que la situation pourra évoluer avec la mise au point de méthodes moins coûteuses de détermination de la charge virale.

B. Changement de traitement pour cause de toxicité

Quand la réponse au traitement est bonne, l'apparition d'effets toxiques bien définis permet de remplacer le médicament en cause sans toucher au reste du schéma thérapeutique. Par exemple, on pourra remplacer ZDV par d4T en cas de symptômes liés à la zidovudine ou d'anémie, et

remplacer EFZ par NVP si les symptômes neurologiques associés à EFZ ne régressent pas. Concernant d'autres effets toxiques impossibles à rapporter à un agent étiologique spécifique, et/ou d'effets secondaires faibles mais intolérables qui compromettent souvent l'observance, la meilleure et la plus pratique des solutions, est parfois de changer complètement de schéma thérapeutique. L'approche choisie dépendra en partie du formulaire pharmaceutique du pays concerné. Si la toxicité impose une interruption du traitement, c'est l'ensemble du schéma thérapeutique qui devra être temporairement interrompu, pour éviter la survenue d'une pharmacorésistance du virus (voir chapitre XV, Tableau 10 et Annexe 11).

VIII. SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES DE DEUXIÈME INTENTION RECOMMANDÉS CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT

En cas d'échec thérapeutique, l'OMS recommande de remplacer le schéma thérapeutique de première intention par un schéma thérapeutique associé de deuxième intention complètement différent. Divers schémas thérapeutiques de deuxième intention sont possibles (Tableau 4).

Tableau 4. Schémas thérapeutiques recommandés en deuxième intention chez l'adulte et l'adolescent

Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention en cas d'échec thérapeutique	Traitement de deuxième intention en cas d'échec thérapeutique : alternative possible
ZDV/3TC/EFZ ou ZDV/3TC/NVP	d4T/ddl/RTV-IP ^{a,b,c}	RTV-IP ^a /ABC/ddl ^{c,d} NFV/ABC/ddl ^{c,d} ou d4T/ddl ^{b,c} /NFV
ZDV/3TC/ABC	d4T/ddl ^{b,c} /EFZ ou d4T/ddl/NVP	d4T/ddl ^{b,c} /RTV-IP ^a
ZDV/3TC/RTV-IP ou ZDV/3TC/NFV	d4T/ddl ^{b,c} /EFZ ou d4T/ddl/NVP	ABC/ddl ^{c,d} /EFZ ou ABC/ddl/NVP

^a L'inhibiteur de protéase renforcé par le ritonavir (RTV-IP) peut être IDV/r ou LPV/r ou SQV/r. Les schémas thérapeutiques utilisant un inhibiteur de protéase renforcé par le ritonavir sont les schémas de choix en raison de leur activité. On peut envisager de remplacer l'inhibiteur de protéase du traitement de deuxième intention par NFV si l'on ne dispose pas d'inhibiteur de protéase renforcé par RTV ou si l'utilisation est contre-indiquée.

^b La résistance croisée entre nucléosides peut réduire l'activité de l'association d4T/ddl si l'on change de traitement pour cause d'échec thérapeutique, car on peut supposer que l'échec virologique dure depuis un certain temps et que le virus risque d'avoir subi plusieurs mutations conférant une résistance aux analogues nucléosidiques (MAN). Devant un échec thérapeutique, les choix sont malheureusement limités. Voir également note^c.

^c Le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse qui peut être administré en une seule prise quotidienne et qui est actif contre certaines souches résistantes aux inhibiteurs nucléosidiques. Si l'on dispose de TDF, il peut être ajouté à d4T/ddl ou ABC/ddl, ou utilisé pour remplacer d4T ou ABC dans ces associations. On reconnaît que TDF est actuellement très peu disponible en situation de ressources limitées.

^d Une corésistance élevée à ZDV/3TC entraîne une diminution de la sensibilité vis-à-vis de ABC. Si le traitement de première intention repose sur la bithérapie nucléosidique d4T/3TC, on pourra utiliser comme composante nucléosidique de base du traitement de deuxième intention l'association AZT/ddl, et vice versa.

Si la définition de l'échec thérapeutique ne repose pas sur la mesure de la charge virale ni sur la surveillance de la pharmacorésistance, il est probable que l'échec virologique est présent depuis longtemps déjà, vu que l'échec thérapeutique est décelé d'après les arguments cliniques ou immunologiques. Par conséquent, le nombre de mutations conférant une pharmacorésistance qui ont dû apparaître au cours des nombreux cycles de réplication virale est probablement plus grand que si l'échec du traitement avait été décelé plus tôt. En outre, devant l'impossibilité de tester la pharmacorésistance, on est réduit à faire des hypothèses sur le ou les médicaments qu'il faut retirer et celui ou ceux qui sont éventuellement encore utiles. On reconnaît généralement, par exemple, que l'échec des schémas thérapeutiques comportant un inhibiteur de protéase et 3TC est imputable à 3TC et que la sensibilité aux inhibiteurs de protéase est maintenue quand l'échec est décelé rapidement^{89,90}. Les données des essais cliniques peuvent être utilisées pour prévoir le profil de la pharmacorésistance impliquée dans l'échec thérapeutique (Annexes 3-5). Toutefois, les conclusions concernant la sélection précoce d'événements virologiques doivent être appliquées avec précaution aux échecs thérapeutiques plus anciens, comme c'est très probablement le cas en situation de ressources limitées.

On a tenu compte dans le Tableau 4 des évolutions connues du virus et du risque de résistance entre familles thérapeutiques, et à l'intérieur d'une même famille. Cependant, le nombre limité de médicaments utilisés en traitement de sauvetage et l'impossibilité de surveiller la charge virale et la pharmacorésistance ont parfois pour conséquence un certain degré de résistance croisée qu'il faut bien accepter. Dans ce même ordre d'idée, le problème le plus délicat du passage empirique d'un schéma de première intention à un schéma de deuxième intention est celui des INTI, entre lesquels une résistance croisée est de plus en plus nette. Même lorsque cette résistance croisée est discrète ou incomplète, une association de deux INTI insuffisamment active risque d'anéantir l'intérêt du constituant de base du nouveau schéma thérapeutique (IP ou INNTI).

Dans le cas des schémas thérapeutiques comportant un IP ou un INNTI, on préconise le remplacement d'une famille de médicaments par l'autre, et vice versa. La résistance croisée entre EFZ et NVP est presque totale et le remplacement de l'un de ces deux médicaments par l'autre en cas d'échec thérapeutique n'est pas conseillé. Si le schéma thérapeutique de première intention comporte un INNTI, on préférera en raison de sa puissante activité un IP renforcé par le ritonavir plutôt que NFV seul.

La résistance croisée entre IP est également fréquente, sauf quand NFV est le premier IP utilisé, la mutation caractéristique D30N observée dans l'échec à NFV n'entraînant pas de résistance aux autres IP. Si la résistance ne peut pas être testée, il est toutefois impossible de prévoir à coup sûr la présence de cette mutation, la mutation L90M étant susceptible également de se produire et d'entraîner une résistance croisée entre IP^{84, 91}. En cas

d'échec thérapeutique avec un schéma basé sur un IP, il est donc recommandé de remplacer celui-ci par un INNTI. On rappellera toutefois que les éventuelles résistances croisées entre INTI risquent de compromettre l'activité globale d'un tel schéma, même quand la bithérapie nucléosidique est remplacée, et qu'elles prédisposent à l'échec virologique. Reste que devant l'impossibilité de surveiller la charge virale et la pharmacorésistance, cette modification empirique en cas d'échec thérapeutique est considérée comme l'approche la plus pragmatique. Dans une telle situation, le ténofovir (TDF) serait utile (Tableau 4, note^c).

Avec la trithérapie INTI basée sur ABC en première intention, on dispose encore en deuxième intention de deux grandes familles thérapeutiques, ce qui permet de mettre en place un schéma thérapeutique de remplacement véritablement actif qui pourrait associer un IP et un INNTI. Il est possible, mais pas obligatoire, d'en rester à un schéma thérapeutique utilisant encore des INTI, une certaine activité antirétrovirale résiduelle pouvant toujours être apportée par cette famille thérapeutique. ABC pourrait encore être utile si seule la mutation M184V ou un nombre limité de mutations associées aux INTI sont apparues. Le ténofovir pourrait être intéressant en complément d'un schéma de remplacement IP/INNTI, étant donné son activité contre certains virus résistants aux INTI⁹²⁻⁹⁶. On peut aussi utiliser un IP renforcé par RTV associé à deux INTI. En matière de résistance, un inhibiteur de protéase renforcé par RTV offre une barrière génétique plus solide qu'un INNTI et pourrait améliorer l'activité du schéma thérapeutique en cas de résistance croisée entre INTI.

IX. PHARMACORÉSISTANCE

Même si en raison de la limitation des ressources il est évident que les tests de résistance du VIH aux médicaments ne peuvent pas faire partie du suivi clinique dans les pays à faible revenu, il est important pour pouvoir administrer des traitements actifs de tenir compte des mécanismes à l'origine de l'évolution de la pharmacorésistance. De plus, il importe de surveiller la prévalence et l'incidence de la pharmacorésistance à l'échelle des populations dans la mesure où l'accès aux traitements antirétroviraux est étendu au monde entier. Parallèlement à la publication des présentes recommandations et à une amélioration de l'accès aux médicaments dans les pays en développement, l'OMS est en train de mettre en place un réseau mondial de surveillance de la résistance du VIH aux médicaments en collaboration avec la Société internationale du SIDA. Les objectifs de ce programme sont les suivants : 1) créer un réseau d'institutions, de laboratoires et de chercheurs qui jouera le rôle d'observatoire mondial de l'épidémiologie de la pharmacorésistance; 2) mettre l'information obtenue à disposition du plus grand nombre grâce à un site Internet et des publications; 3) être une source d'information pour les responsables de la santé publique, les cliniciens et les chercheurs, de façon à les aider à mettre au point des recommandations et des stratégies de lutte antirétrovirale à l'échelle régionale et nationale afin d'éviter la propagation de la pharmacorésistance.

Plusieurs facteurs sont susceptibles de faciliter l'évolution et la propagation de la pharmacorésistance :

- Recherche de l'échec thérapeutique basée uniquement sur les manifestations cliniques et la numération des CD4, en l'absence de mesure de la charge virale, ce qui permet au virus de se répliquer plus longtemps avant le changement de schéma thérapeutique que si ce changement est décidé en fonction de la virémie décelable^{36, 40, 41, 97}.
- Résistance spontanée du VIH-1 groupe O et du VIH-2 vis-à-vis des INNTI et possibilité que d'autres sous-types viraux soumis à la pression de sélection des médicaments utilisent des modes de résistance prédominants ou un mode original^{45, 46, 98-103}.
- Abandon par lassitude des pratiques sexuelles à moindre risque et des interventions diverses de réduction des dangers pour la prévention de la transmission du virus.
- Interruption éventuelle de la fourniture de médicaments. Les interruptions de traitement involontaires peuvent alors aboutir et prédisposer à l'émergence de la pharmacorésistance. Si la fourniture

de l'un des constituants d'une multithérapie est interrompue, c'est l'ensemble du schéma thérapeutique qui doit être temporairement arrêté jusqu'à ce que tous les médicaments qui le composent puissent être administrés simultanément.

Une question importante mais qui reste à ce jour sans réponse est l'influence des programmes de prévention de la transmission mère-enfant qui utilisent des schémas thérapeutiques ayant une activité limitée (NVP ou l'association ZDV/3TC, par exemple) sur le traitement ultérieur de la mère et de l'enfant infecté. Cette question est traitée aux chapitres X et XI.

On sait bien que l'introduction d'un traitement antimicrobien quel qu'il soit contre une maladie infectieuse a pour conséquence inévitable l'induction et la propagation d'une pharmacorésistance. Si la préoccupation est évidente, ce n'est pas une raison pour retarder l'introduction de programmes de traitement antirétroviral à grande échelle. La réponse appropriée consiste à former les prestataires et les patients, à veiller attentivement à l'observance des traitements, à surveiller l'apparition de la pharmacorésistance dans la population et à introduire les stratégies qui visent à la limiter. On peut estimer possible, avec un peu d'optimisme, que le risque de propagation de souches de virus résistantes dans la population, sera contrebalancé par la capacité des traitements antirétroviraux introduits à réduire la transmission du VIH. Une autre question se pose, qui est celle de savoir si des virus résistant aux médicaments dont l'aptitude est diminuée sont moins transmissibles que d'autres¹⁰⁴. Il est souhaitable que toutes ces questions soient traitées dans le cadre de recherches internationales menées en parallèle avec l'introduction des programmes de services.

Une liste régulièrement remise à jour des mutations du VIH entraînant une pharmacorésistance peut être consultée sur le site Internet de la Société internationale du SIDA – Etats-Unis d'Amérique (www.iasusa.org).

X. TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL CHEZ LA FEMME, EN PARTICULIER PENDANT LA GROSSESSE

Les recommandations applicables au traitement antirétroviral chez la femme enceinte infectée par le VIH reposent sur le principe selon lequel les traitements ayant un intérêt reconnu chez la femme ne doivent pas être différés chez la femme enceinte, sauf si les risques d'effets secondaires pour la mère, le fœtus ou le nourrisson dépassent le bénéfice attendu chez cette femme¹⁰⁵. La grossesse ou le désir de grossesse ne doivent pas empêcher d'utiliser un traitement antirétroviral optimal. Le choix du schéma thérapeutique antirétroviral tiendra compte cependant de certaines spécificités dues à la grossesse. En outre, l'impact possible d'un tel traitement sur le fœtus ou le nourrisson ne sera pas négligé quand on traite des femmes en âge de procréer, sauf si elles utilisent une contraception efficace. Chez la femme enceinte dont la maladie n'exige pas encore de TAR, les antirétroviraux sont recommandés pour diminuer le risque de transmission mère-enfant du VIH¹⁰⁶⁻¹¹⁰. La discussion concernant le TAR dans cette indication sort cependant du cadre d'application des présentes recommandations. Pour plus d'informations, le lecteur voudra bien se reporter aux recommandations établies par l'OMS sur la transmission mère-enfant du VIH.

A. Choix des antirétroviraux chez la femme en âge de procréer en dehors des grossesses

Chez la femme en âge de procréer, le choix du traitement antirétroviral tiendra compte du risque d'administration au début du premier trimestre. Chez la plupart des femmes le fœtus aura été exposé aux médicaments avant que la grossesse soit connue, soit pendant la période où le risque d'anomalie congénitale induite par les effets tératogènes du médicament est le plus grand. Les femmes sous TAR doivent utiliser une méthode de contraception efficace pour diminuer la probabilité de grossesse non désirée. Les médicaments susceptibles d'être reprotoxiques vis-à-vis du fœtus en développement, comme l'éfavirenz, seront évités chez les femmes en âge de procréer. Les INNTI et les IP peuvent diminuer la concentration plasmatique en œstrogène et/ou noréthindrone en cas de prise de contraceptif oral (Annexe 8). La femme sous contraceptifs oraux traitée par ces familles d'antirétroviraux doit pas conséquent changer de méthode contraceptive ou utiliser une méthode complémentaire. On ne dispose pas de données suffisantes sur les interactions médicamenteuses avec les contraceptifs hormonaux injectables pour pouvoir faire des recommandations concernant une contraception complémentaire. En théorie, la concentration hormonale étant beaucoup plus élevée avec les préparations injectables qu'avec les contraceptifs oraux, les interactions entre contraceptifs hormono-injectables et antirétroviraux pourraient être moins importantes.

On connaît mal le risque d'anomalie congénitale consécutif à la prise d'antirétroviraux par la mère pendant les 10 à 12 premières semaines de gestation. Les observations faites dans les pays en développement chez les femmes qui ont reçu de la zidovudine en monothérapie et/ou de la lamivudine pendant le premier trimestre permet de conclure que la fréquence des anomalies congénitales chez leur nourrisson ne semble pas plus élevée que dans la population générale des Etats-Unis d'Amérique (soit 2-3 % environ)¹¹¹. Concernant les autres médicaments et les associations thérapeutiques les données sont toutefois limitées et l'essentiel des données d'innocuité pendant la grossesse s'appuie sur les études faites chez l'animal (Tableau 5).

Certains antirétroviraux posent plus de problèmes que d'autres. Des anomalies importantes du système nerveux central (anencéphalie, anophtalmie, fente palatine) ont été observées chez 3 des 20 singes nés de mère ayant reçu de l'éfavirenz au début de la gestation à des doses entraînant une concentration plasmatique comparable à celle observée au cours de l'exposition humaine au traitement^{112,113}. Il existe de plus une observation de myéloméningocèle chez un enfant dont la mère était sous EFZ au moment de la conception et pendant le premier trimestre^{114,115}. Par conséquent, il est recommandé d'éviter EFZ chez la femme désireuse d'avoir une grossesse ou de manière générale chez la femme en âge de procréer, sauf si une contraception adéquate est disponible, et est utilisée, et si la femme a été informée du risque foetal potentiel en cas de grossesse.

B. Choix des antirétroviraux chez la femme enceinte

Les transformations physiologiques qui surviennent pendant la grossesse sont susceptibles de perturber l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments. La dose de médicaments nécessaire pour parvenir à la concentration thérapeutique et l'efficacité du traitement pourraient en être modifiées. Ces changements pharmacologiques pourraient aussi changer la sensibilité de la femme enceinte à la toxicité du médicament. La sensibilité à certains effets toxiques pourrait en outre être influencée directement par la grossesse. Le choix des ARV administrés pendant la grossesse doit aussi tenir compte des effets possibles des médicaments sur le fœtus et le nourrisson, ainsi que du risque de transmission mère-enfant du VIH.

Les données concernant l'innocuité des médicaments au cours de la grossesse proviennent des études de toxicité chez l'animal, des observations, des registres et des essais cliniques. La pharmacocinétique et l'innocuité des antirétroviraux pendant la grossesse sont assez mal connues. Le Tableau 5 résume les données de la Food and Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique concernant les résultats obtenus au cours de la gestation sur le passage placentaire, la cancérogénicité et la tératogénicité chez l'animal, le passage dans le lait maternel, ainsi que dans des études chez des femmes enceintes traitées par les antirétroviraux

existants. Les médicaments connus pour diminuer efficacement la transmission mère-enfant sont ZDV, ZDV/3TC et NVP^{106-110, 116}. Pour bien faire, les schémas thérapeutiques antirétroviraux administrés à la femme enceinte doivent comporter des médicaments dont l'efficacité sur la diminution de la transmission est prouvée. C'est avec ZDV que l'on dispose de la plus grande expérience concernant l'efficacité et la sécurité chez la mère et l'enfant. Par conséquent, le schéma thérapeutique de première intention chez la femme enceinte devra, si possible, inclure ZDV. En outre, comme tous les schémas thérapeutiques ayant eu une efficacité prophylactique prouvée comportaient l'administration intrapartum de médicaments, le traitement antirétroviral de la mère devra se poursuivre pendant le travail.

44

D'après les études pharmacocinétiques réalisées avec ZDV, 3TC, d4T et ddI, la dose administrée pendant la grossesse doit être identique à celle qui est utilisée en absence de grossesse¹¹⁷⁻¹¹⁹. L'abacavir n'a pas encore fait l'objet d'évaluation en bonne et due forme chez la femme enceinte. Tous les INTI qui ont été étudiés traversent le placenta, plus ou moins cependant (Tableau 5). Si le passage à travers le placenta peut être associé à un risque de toxicité fœtal, il est probablement nécessaire pour empêcher efficacement la transmission mère-enfant du VIH. ZDV et 3TC étant les médicaments dont l'innocuité chez la femme enceinte est la mieux connue, et comme ils ont montré qu'ils diminuent la transmission mère-enfant, c'est cette association de deux nucléosides qui sera choisie en première intention pendant la grossesse.

D'après certaines observations l'acidose lactique/la stéatose hépatique associée au traitement par les INTI serait plus fréquente avec d4T qu'avec les autres INTI. Ces deux effets toxiques sont particulièrement préoccupants chez la femme enceinte (chapitre XV, Tableau 10 et Annexe 11)^{113, 120-122}. Si la fréquence de ce syndrome chez la femme enceinte infectée par le VIH sous INTI est inconnue, trois observations au moins font état d'un décès de la mère (dont deux avec décès du fœtus) attribuable à une acidose lactique grave après traitement par d4T associée à ddI et à un INNTI ou à un IP pendant toute la grossesse⁶⁸. Tous les cas ont été observés chez des femmes recevant déjà ces médicaments au moment de la conception et traitées pendant toute la grossesse ; à la fin de celle-ci les symptômes sont apparus et ont évolué vers la mort dans le postpartum immédiat. Des cas d'acidose lactique non fatale chez des femmes enceintes sous d4T ont également été signalés¹²³. Par conséquent, l'association d4T/ddI n'est pas recommandée chez la femme enceinte infectée par le VIH, sauf si les autres traitements ont échoué ou ont provoqué des effets secondaires inacceptables.

Chez la femme enceinte sous INTI, les soignants surveilleront attentivement les symptômes précoces d'acidose lactique/stéatose hépatique, parfois difficiles à distinguer des symptômes propres à la grossesse (chapitre XV, Tableau 10 et Annexe 11).

Un dysfonctionnement mitochondrial a été décrit chez certains nourrissons non infectés exposés *in utero* à l'association ZDV/3TC ou à ZDV en monothérapie¹²⁴. Les symptômes neurologiques et l'acidose lactique, suivis du décès dans deux cas graves, étaient les premières manifestations cliniques importantes. L'association entre ces manifestations cliniques et l'exposition *in utero* est controversée, et en supposant qu'elle est de nature causale, les manifestations cliniques importantes et le décès semblent rester extrêmement rares (<1 %) ¹²⁵⁻¹²⁷.

La névirapine est le seul INNTI étudié pendant la grossesse¹²⁸⁻¹³⁰. La posologie classique semble adaptée à la femme enceinte au troisième trimestre de sa grossesse ; aucune évaluation n'a été faite pour les mois qui précèdent. Le médicament franchit rapidement la barrière placentaire et la concentration atteinte chez le fœtus est comparable à celle qu'on observe chez la mère. L'éfavirenz n'a pas été étudié chez la femme enceinte mais traverse probablement massivement le placenta. Comme indiqué plus haut, la grossesse doit être évitée chez la femme sous EFZ en raison du risque de tératogénicité, et l'administration de cet antiviral sera évitée pendant le premier trimestre. La NVP est par conséquent l'inhibiteur non nucléosidique de choix pendant la grossesse.

Les IP ont été associés à l'apparition d'une intolérance au glucose et même de diabète sucré en-dehors de la grossesse. Celle-ci est en outre un facteur de risque d'hyperglycémie et on ignore si les IP exacerbent ce risque. L'hyperglycémie associée à la grossesse peut conduire à un risque accru de macrosomie, de détresse fœtale, de pré-éclampsie et de mortinaissance. La femme enceinte placée sous IP sera informée des symptômes d'hyperglycémie (polyurie, soif, perte pondérale) et il lui sera conseillé de consulter son prestataire de soins en cas de symptômes.

La pharmacocinétique de RTV, NFV, IDV et SQV a été étudiée chez la femme enceinte et ces médicaments apparaissent bien tolérés. Le passage placentaire de ces IP est minime, voire nul. Si les données concernant les malformations congénitales associées à l'administration des IP sont trop peu nombreuses pour pouvoir en tirer des conclusions, le risque de tératogénicité semble être faible dans la mesure où le passage transplacentaire est limité. Le nelfinavir puis le saquinavir sont les IP les plus fréquemment utilisés pour traiter les femmes enceintes infectées par le VIH dans les pays riches¹³¹. NFV est bien toléré par les femmes enceintes et à la dose de 1250 mg deux fois par jour donne des concentrations satisfaisantes en médicament ; c'est l'inhibiteur de protéase de première intention pendant la grossesse (Tableau 5, Annexe 9)^{132, 133}. D'après les études de phase I avec SQV et IDV, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie pendant la grossesse¹³⁴⁻¹³⁷ ; en ajoutant une petite dose de RTV à SQV et à IDV on doit cependant pouvoir renforcer leur effet pharmacologique et obtenir des taux plasmatiques satisfaisants. IDV comporte un risque théorique d'exacerbation de l'hyperbilirubinémie néonatale s'il est utilisé en période per ou péri travail et c'est donc un moins bon choix pendant la grossesse. L'association LPV/r n'a pas été étudiée chez la femme enceinte.

C. Découverte de l'infection à VIH pendant la grossesse

C'est pendant les 10 premières semaines de gestation que le fœtus est le plus sensible aux effets tératogènes éventuels des médicaments. Les risques pour le fœtus du TAR pendant cette période ne sont pas connus. Par conséquent, au premier trimestre de la grossesse, la femme pourra souhaiter retarder la mise en route du traitement au-delà de 10-12 semaines de gestation. La décision de reporter la mise en route du traitement devra tenir compte de la gravité de l'affection maternelle à VIH et des avantages et risques potentiels du report du traitement à la fin du premier trimestre, soit plusieurs semaines plus tard. Le traitement antirétroviral est rarement institué en raison d'une urgence médicale. Cependant, en cas de maladie grave, l'intérêt d'une mise en route précoce peut l'emporter sur le risque fœtal théorique. C'est notamment le cas si le traitement commence avec des médicaments dont l'usage est bien connu pendant la grossesse (ZDV, 3TC, NVP et NFV).

D. Femmes infectées par le VIH et sous antirétroviraux qui ont une grossesse

Lorsque la femme sous TAR devient enceinte, trois possibilités se présentent : interrompre temporairement le traitement pendant le premier trimestre, poursuivre le même traitement ou changer de traitement. Les paramètres à prendre en considération sont notamment : le stade de la gestation, la gravité de l'affection maternelle, la tolérance du traitement pendant la grossesse et le risque d'effets indésirables chez le fœtus.

C'est seulement une fois que le premier trimestre de la grossesse est bien avancé qu'un grand nombre de femmes se rendent compte de leur grossesse, tandis que d'autres le savent beaucoup plus tôt, et leur inquiétude pour le fœtus peut les pousser à envisager un arrêt temporaire du traitement jusqu'à la fin du premier trimestre. L'arrêt temporaire des antirétroviraux risque d'entraîner un rebond de la charge virale, lequel pourrait être associé à un risque accru de transmission précoce mère-enfant *in utero*. La plupart des cas de transmission mère-enfant ont toutefois lieu en fin de grossesse ou pendant l'accouchement ; la transmission *in utero* précoce est rare. Afin d'éviter le risque d'émergence d'une résistance si le traitement est temporairement interrompu pendant le premier trimestre, tous les médicaments devront être arrêtés simultanément et repris simultanément.

La modification du traitement antirétroviral sera envisagée si le médicament administré est potentiellement tératogène (EFZ), s'il existe un risque de toxicité grave pour la mère (avec l'association d4T/ddI), ou si une intolérance déjà importante aux médicaments aggravée par la grossesse (intolérance digestive à laquelle s'ajoutent les vomissements matinaux incoercibles de la grossesse) risque de diminuer l'observance. Lorsque le traitement doit être momentanément interrompu pour cause d'hyperémèse de la grossesse, il ne doit pas être remis en route avant un

délai suffisant, pour que les médicaments soient tolérés. Si le traitement a été interrompu, tous les médicaments seront arrêtés en même temps et repris en même temps.

E. Femmes infectées par le VIH et sous antirétroviraux qui allaitent

Les recommandations OMS/ONUSIDA/UNICEF préconisent une information complète de la femme contaminée par le VIH sur les risques et les avantages de l'allaitement au sein ainsi qu'un soutien de leur décision d'allaiter. Dans certaines situations où les ressources manquent, il n'existe peut-être pas d'alternative dépourvue de danger à l'allaitement. On recommande alors l'allaitement au sein exclusif pendant les premiers mois.

L'excrétion dans le lait de la mère n'a été étudiée que pour un petit nombre d'ARV (Tableau 5). Des études chez les rongeurs ont cependant montré que la plupart des ARV sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. ZDV, 3TC et NVP ont été décelées dans le lait des femmes infectées par le VIH. L'utilisation de traitements puissants qui diminuent considérablement la charge virale plasmatique chez la mère pourrait aussi abaisser la charge virale dans le lait maternel et être associée à une transmission plus faible du VIH par le lait maternel. Cependant, si les ARV passent dans le lait maternel à concentration infra-optimale ou si certains médicaments du schéma thérapeutique passent dans le lait contrairement à d'autres, la concentration en médicaments dans le lait pourrait ne pas être suffisante pour diminuer la réplication virale. Une concentration en médicaments insuffisante ou le passage d'un seul médicament dans le lait pourrait favoriser l'apparition de virus pharmacorésistants dans le lait, lesquels seraient transmis au nourrisson. De plus, on ignore quelle est la toxicité de l'exposition chronique aux ARV chez le nourrisson par l'intermédiaire du lait maternel.

La femme qui nécessite un traitement antirétroviral et qui allaite doit poursuivre ce traitement. L'efficacité des TAR puissants sur la prévention de la transmission postnatale du VIH par le lait maternel n'est pas connue. Un certain nombre d'essais cliniques sont en cours à l'échelle internationale pour évaluer l'impact de ces TAR sur le risque de transmission mère-enfant quand la femme n'a elle-même pas besoin de traitement. Celui-ci a alors pour but unique de diminuer la transmission due à l'allaitement maternel et, dans ces études, il est prévu de l'interrompre après le sevrage. Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée d'innocuité et d'efficacité concernant cette approche.

F. Femmes infectées par le VIH ayant reçu une prophylaxie antirétrovirale courte pour réduire la transmission mère-enfant et nécessitant un traitement post-partum

Les schémas thérapeutiques antirétroviraux courts n'inhibent pas complètement la réplication virale qui sont utilisés pour éviter la

transmission mère-enfant peuvent être associés à l'apparition d'une résistance aux antirétroviraux. La survenue d'une telle pharmacorésistance est très probable quand la pharmacorésistance aux ARV dépend d'une mutation ponctuelle unique, comme c'est le cas avec NVP et 3TC et que les schémas thérapeutiques utilisent ces antirétroviraux. Dans l'étude HIVNET 012 menée en Ouganda sur l'administration intra-partum/au nouveau-né de NVP en dose unique pour la prévention de la transmission mère-enfant, une mutation décelable conférant une résistance aux INNTI, le plus souvent la mutation K103N, est apparue dans les six semaines du post-partum chez 21 des 111 femmes (soit 19 %) ayant reçu une dose unique de NVP^{138, 139}. L'apparition de la résistance a été corrélée à la charge virale et à la numération des CD4 à l'accouchement. Dans les prélèvements obtenus 12 à 18 mois après l'accouchement, les mutations conférant une résistance n'étaient plus décelables et le virus prédominant était de nouveau le virus de type sauvage. L'apparition rapide d'une résistance génotypique vis-à-vis de 3TC a également été observée lorsque 3TC était associée dans une bithérapie nucléosidique comportant ZDV dans le but de prévenir la TME chez des femmes enceintes. Dans une étude menée en France où 3TC a été ajoutée à ZDV après 32 semaines de gestation, une forte résistance (mutation M184V) vis-à-vis de 3TC était décelable chez 39 % des 132 femmes à six semaines du post-partum ; la résistance n'a été décelée que chez les femmes ayant reçu 3TC pendant quatre semaines au moins de leur grossesse¹⁴⁰.

On ignore si une pharmacorésistance passagère vis-à-vis de NVP induite par une dose unique de NVP ou vis-à-vis de 3TC induite par une prophylaxie courte ZDV/3TC est ou non associée à une réponse virologique diminuée au traitement ultérieur basé sur les INNTI ou sur 3TC quand le traitement doit être mis en route dans le post-partum. Certains auteurs recommandent de remplacer le schéma thérapeutique basé sur les INNTI par une trithérapie nucléosidique ou un schéma thérapeutique basé sur les IP comme premier traitement de la femme ayant reçu une dose unique de NVP en prophylaxie, pendant la période où la résistance à NVP risque d'être présente. La dynamique de la résistance à la névirapine après prophylaxie par une dose unique n'a cependant pas été définie. En l'absence de données laissant présumer un effet indésirable, on limiterait considérablement les possibilités de traitement des femmes qui ont reçu une dose unique de NVP si on ne les traitait pas par une multithérapie basée sur les INNTI. L'impact de mutations spécifiques à chacun des médicaments sur l'issue des traitements ultérieurs de la mère doit être étudié de toute urgence. D'après les connaissances actuelles, on estime cependant que l'administration de ZDV/3TC en cure courte ou d'une dose unique de NVP dans le but de prévenir la TME n'empêche pas d'utiliser ces agents ultérieurement dans le cadre de multithérapies antirétrovirales mises en route pour le traitement de la maladie à VIH chez la femme.

G. Questions relatives à l'observance du traitement pendant la grossesse et le post-partum

Le respect du traitement pose probablement plus de problèmes à la femme enceinte ou qui vient d'accoucher qu'aux autres personnes.^{141, 142} Parmi les obstacles propres à la grossesse, on peut citer les vomissements matinaux incoercibles et les troubles digestifs qui peuvent être aggravés par les nausées associées aux ARV, et la crainte que les antirétroviraux nuisent au fœtus. Dans le cas où l'interruption du traitement est nécessaire au cours de la grossesse, quelle qu'en soit la raison, tous les médicaments seront interrompus simultanément et repris simultanément pour diminuer le risque d'apparition d'une résistance.

Les modifications physiques du post-partum ainsi que les tensions et les soins qu'exige le nouveau-né peuvent rendre l'observance du traitement particulièrement difficile après la naissance. On veillera particulièrement à fournir un soutien complémentaire pour maintenir l'observance du traitement avant et après l'accouchement.

Tableau 5. Données cliniques et précliniques concernant l'utilisation des antirétroviraux pendant la gestation

Antirétroviral	Résultats des études pendant la gestation d'après la Food and Drug Administration ^a	Passage transplacentaire	Etudes de cancérogénicité à long terme chez l'animal
Analogues nucléosidiques et nucléotidiques des inhibiteurs de la transcriptase inverse			
Abacavir (ABC)	C	Oui (rat)	Etudes pas achevées
Didanosine (ddl)	B	Oui (femme, 50 %)	Pas d'effet cancérogène dans les études chez les rongeurs
Lamivudine (3TC)	C	Oui (femme, 100 %)	Pas d'effet cancérogène dans les études chez les rongeurs
Stavudine (d4T)	C	Oui (rhésus, 76 %)	Tumeurs vésicales et hépatiques chez les rongeurs ayant reçu des doses égales au moins à 250 fois l'exposition humaine

Etudes de tératogénicité chez l'animal	Passage dans le lait maternel	Etudes chez la femme enceinte	Autres remarques
Anasarque et malformations du squelette chez les rongeurs après administration de doses égales à 35 fois l'exposition humaine thérapeutique ; pas de malformation fœtale chez le lapin après administration de doses égales à 8,5 fois l'exposition humaine thérapeutique	Excrété dans le lait des rates allaitantes	Pas de données	Réactions d'hypersensibilité graves, parfois fatales, chez des personnes traitées en dehors de la grossesse
Pas d'effet tératogène dans les études chez les rongeurs	Excrété dans le lait des rates allaitantes	Etudes chez 14 femmes recrutées à 26 semaines ou plus de grossesse et dans un essai de phase II, soit seule, soit en association avec d4T à 28 semaines ou plus de grossesse ; bien tolérée	Effets secondaires digestifs parfois problématiques au début de la grossesse ; l'association d4T/ddl administrée pendant toute la grossesse est parfois liée à une acidose lactique/ stéatose hépatique
Pas d'effet tératogène dans les études chez les rongeurs	Excrétée dans le lait des femmes allaitantes	Utilisée pour le traitement pendant la grossesse ; réduit efficacement la transmission périnatale ; pas d'augmentation observée des malformations congénitales	Mutation M184V chez 39 % des femmes enceintes traitées uniquement par AZT/3TC pendant 4 semaines ou plus ante-partum
Pas d'effet tératogène dans les études chez les rongeurs, mais baisse de la calcification du sternum aux doses élevées	Excrétée dans le lait des rates allaitantes	Etudiée chez un petit nombre de femmes recrutées à 14 semaines ou plus de grossesse et dans un essai de phase II, soit seule, soit en association avec d4T à 28 semaines ou plus de grossesse ; bien tolérée	Association d4T/ddl administrée pendant toute la grossesse parfois liée à une acidose lactique/ stéatose hépatique

Antirétroviral	Résultats des études pendant la gestation d'après la Food and Drug Administration ^a	Passage transplacentaire	Etudes de cancérogénicité à long terme chez l'animal
Analogues nucléosidiques et nucléotidiques des inhibiteurs de la transcriptase inverse			
Ténofovir (TDF)	B	Oui (rat et singe)	Etudes pas achevées
52 Zidovudine (ZDV)	C	Oui (femme, 85 %)	Tumeurs non invasives de l'épithélium vaginal chez les rongeurs ; tumeurs pulmonaires, hépatiques et vaginales chez les souris exposées <i>in utero</i> à des doses égales à 25-50 fois l'exposition humaine
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse			
Efavirenz (EFZ)	C	Oui (cynomolgus, rat, lapin, 100 %)	Etudes pas achevées
Névirapine (NVP)	C	Oui (femme, 100 %)	Etudes pas achevées

Etudes de tératogénicité chez l'animal	Passage dans le lait maternel	Etudes chez la femme enceinte	Autres remarques
Pas d'effet tératogène dans les études chez les rongeurs, mais ostéomalacie sévère si administré à forte dose aux jeunes animaux	Excrété dans le lait des rates allaitantes	Pas de données	
Toxicité pour la mère et malformations fœtales mises en évidence dans les études chez les rongeurs quand la dose administrée est presque létale et correspond à 350 fois la dose administrée à l'homme	Excrétée dans le lait des femmes allaitantes	Etudes nombreuses chez la femme enceinte et le nouveau-né ; réduit efficacement la TME ; pas d'augmentation des malformations congénitales	Données cliniques nombreuses sur la sécurité et l'innocuité pendant la grossesse ; le suivi des enfants jusqu'à l'âge de 6 ans après exposition <i>in utero</i> ne montre pas d'effets indésirables
Anencéphalie, anophtalmie, microphthalmie, fente palatine chez 3 des 20 cynomolgus après exposition <i>in utero</i>	Inconnu	Observation d'un méningocèle chez un nourrisson exposé <i>in utero</i> à EFZ au cours du premier trimestre	Doit être évité chez la femme en âge de procréer et pendant la grossesse (premier trimestre) en raison du risque tératogène
Pas d'effet tératogène dans les études chez les rongeurs	Excrétée dans le lait des femmes allaitantes (concentration médiane ~ 76 % de la concentration plasmatique)	Utilisée pour le traitement pendant la grossesse ; en dose unique chez la mère et chez l'enfant diminue efficacement la transmission périnatale	Mutation K103N observée à 6 semaines post-partum chez 19 % des femmes enceintes ayant reçu intra-partum une dose unique de NVP ; mutation non retrouvée à 12 mois post-partum

Antirétroviral	Résultats des études pendant la gestation d'après la Food and Drug Administration^a	Passage transplacentaire	Etudes de cancérogénicité à long terme chez l'animal
Inhibiteurs de la protéase virale			
Indinavir (IDV)	C	Minime (femme)	Etudes pas achevées
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	C	Inconnu	Etudes pas achevées
Nelfinavir (NFV)	B	Minime (femme)	Etudes pas achevées

Etudes de tératogénéicité chez l'animal	Passage dans le lait maternel	Etudes chez la femme enceinte	Autres remarques
<p>Présence de côtes supplémentaires chez les rongeurs ; anophtalmie unilatérale chez 3 % des rats exposés <i>in utero</i> ; chez le rhesus nouveau-né hyperbilirubinémie multipliée par 4 quand administration après la naissance (et pas seulement exposition <i>in utero</i>)</p>	<p>Excrété dans le lait des rates allaitantes à concentration supérieure à la concentration plasmatique de la mère</p>	<p>Etudié chez un petit nombre de femmes enceintes ; concentration ante-partum inférieure à concentration post-partum</p>	<p>Doit être associé à une petite dose de ritonavir pour obtenir une synergie renforçatrice et des concentrations satisfaisantes pendant la grossesse ; utilisation limitée en raison du risque d'hyperbilirubinémie et de néphrolithiase</p>
<p>Pas d'effet tératogène dans les études chez les rongeurs, mais embryotoxicité, retard d'ossification et augmentation des malformations squelettiques chez le rat quand l'exposition au lopinavir et celle au ritonavir sont respectivement égales à 0,7 fois et 1,8 fois l'exposition humaine ; effets pas observés chez le lapin</p>	<p>Excrétés dans le lait des rates allaitantes</p>	<p>Pas de données</p>	
<p>Pas d'effet tératogène dans les études chez les rongeurs</p>	<p>Excrété dans le lait des rates allaitantes</p>	<p>Etudié chez un petit nombre de femmes enceintes ; 1250 mg deux fois par jour nécessaire pour atteindre une concentration plasmatique suffisante</p>	<p>La plupart des observations ont été faites chez des femmes enceintes ; 1250 mg deux fois par jour nécessaire pour obtenir une concentration plasmatique suffisante pendant la grossesse</p>

Antirétroviral	Résultats des études pendant la gestation d'après la Food and Drug Administration ^a	Passage transplacentaire	Etudes de cancérogénicité à long terme chez l'animal
Inhibiteurs de la protéase virale			
Ritonavir (RTV)	B	Minime (femme)	Adénomes et carcinomes hépatiques chez la souris mâle à des doses égales à 4 fois l'exposition humaine ; pas d'effet chez la souris femelle
Saquinavir (SQV)	B	Minime (femme)	Etudes pas achevées

56

^a Catégories définies par la FDA en fonction des résultats des études pendant la gestation :

A Des études adéquates et bien contrôlées chez des femmes enceintes ne parviennent pas à mettre en évidence un risque pour le fœtus au cours du premier trimestre de la grossesse (et rien n'indique l'existence d'un risque au cours des trimestres suivants).

B Les études sur les fonctions de reproduction chez l'animal ne parviennent

pas à mettre en évidence un risque pour le fœtus ; des études adéquates et bien contrôlées n'ont pas été réalisées chez des femmes enceintes.

C L'innocuité pendant la gestation chez la femme n'a pas été déterminée. Les études chez l'animal ont mis en évidence un risque pour le fœtus ou n'ont pas été réalisées ; le médicament ne doit être utilisé que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Etudes de tératogénicité chez l'animal	Passage dans le lait maternel	Etudes chez la femme enceinte	Autres remarques
Pas d'effet tératogène dans les études chez les rongeurs, mais anomalies du développement dues à la toxicité, avec retard d'ossification et malformations squelettiques quand l'exposition atteint environ 30 % de l'exposition humaine ; cryptorchidie chez les rongeurs pour exposition égale à 22 % de l'exposition humaine	Excrété dans le lait des rates allaitantes	Etudié chez un petit nombre de femmes enceintes ; concentration ante-partum inférieure à concentration post-partum	Tolérance digestive limitant parfois son utilisation comme inhibiteur de protéase à dose maximale en monothérapie pendant la grossesse ; doses plus élevées parfois nécessaires pour obtenir une concentration plasmatique suffisante ; par conséquent, utilisation limitée à des petites doses pour renforcer le saquinavir, l'indinavir et le lopinavir
Pas d'effet tératogène dans les études chez les rongeurs	Excrété dans le lait des rates allaitantes	Etudié chez un petit nombre de femmes enceintes ; la posologie habituelle donne une concentration plasmatique insuffisante ; dose actuellement étudiée de 800 mg de saquinavir associé à 100 mg de ritonavir, deux fois par jour	Nécessite l'administration d'une petite dose de ritonavir comme renforçateur pour obtenir une concentration plasmatique suffisante pendant la grossesse

D Les données indiquent un risque pour le fœtus humain compte tenu des réactions indésirables observées soit expérimentalement, soit au cours de la commercialisation, mais les avantages potentiels de l'administration de ce médicament chez la femme peuvent être acceptables malgré ces risques potentiels.

X Les études chez l'animal ou les observations de réactions indésirables montrent que le risque associé à l'administration de ce médicament

chez la femme enceinte dépasse largement tout bénéfice éventuel.

XI. LE NOURRISSON ET L'ENFANT

Si la pathogénie du VIH et les principes sous-jacents du traitement antirétroviral sont comparables chez l'adulte et l'enfant, il faut tenir compte de caractéristiques physiologiques, cliniques, pratiques et sociales particulières pour traiter par les antirétroviraux l'enfant infecté par le VIH. Les données d'efficacité des ARV chez l'adulte peuvent généralement être extrapolées à l'enfant, mais la pharmacocinétique, les formes galéniques et la facilité d'administration demandent à être envisagées différemment. De plus, le diagnostic au laboratoire de l'infection à VIH chez l'enfant né de mère VIH-positif est difficile dans la plupart des pays à ressources limitées, tous les enfants étant porteurs d'anticorps maternels jusqu'à l'âge de 12-18 mois ; les définitions cliniques de l'infection à VIH manquent en outre de sensibilité comme de spécificité dans cette classe d'âge. L'histoire naturelle de l'infection à VIH et la valeur prédictive des marqueurs de substitution qui influent sur les décisions de mise en route et de changement du traitement ne sont pas les mêmes que chez l'adulte. Certains ARV n'existent pas sous forme pédiatrique, en particulier les inhibiteurs de protéase. De plus, le jeune enfant ne métabolise pas le médicament comme l'adulte, et la pharmacocinétique chez une classe d'âge donnée doit être connue si le médicament est indiqué dans cette classe d'âge. Les données manquent tout particulièrement pour les moins de 2-3 ans.

On examine dans ce chapitre les différences entre l'infection chez l'adulte et chez l'enfant et leurs conséquences sur la conduite du traitement antirétroviral. Une attention particulière est accordée, au moment où le TAR est introduit, aux TAR les plus appropriés chez l'enfant en situation de ressources limitées et à la surveillance. En règle générale, on tiendra compte du schéma thérapeutique antirétroviral que les parents ou les gardiens de l'enfant prennent ou vont prendre pour décider du schéma le plus approprié chez l'enfant. L'existence d'une forme pédiatrique adaptée et la simplicité du schéma posologique sont des considérations importantes dans le choix du TAR destiné à l'enfant.

A. Comparaison de l'infection à VIH chez l'adulte et chez l'enfant

1. Diagnostic de l'infection à VIH chez l'enfant né de mère infectée par le virus

En situation de ressources limitées, la plupart des enfants contractent le VIH par transmission verticale, par leur mère, dans la période périnatale ou pendant l'allaitement. Cependant, tous les enfants nés de mère infectée par le VIH étant porteurs d'anticorps maternels jusqu'à l'âge de 15-18 mois (médiane, 10 mois), il est impossible avant cet âge de recourir aux tests sérologiques de recherche des anticorps anti-VIH pour

diagnostiquer une infection. Le diagnostic définitif précoce doit donc être fait au moyen de tests qui décèlent la présence du virus ou de ses composants, comme la PCR (*polymerase chain reaction*) qui met en évidence l'ADN du VIH, ou de techniques qui détectent dans le plasma l'ARN du VIH ou l'antigène p24 après dissociation des complexes immuns. La recherche de l'ADN du VIH par la PCR est la méthode diagnostique de référence, mais elle manque de sensibilité dans les premières semaines de la vie, tout comme les tests de recherche de l'ARN du VIH dans le plasma. Le test de recherche de l'antigène p24 après dissociation des complexes immuns est spécifique et moins coûteux, mais manque de sensibilité, et une recherche négative de l'antigène p24 ne permet donc pas d'exclure l'infection.

Si la recherche de l'ADN du VIH par PCR ou de son ARN est possible, l'âge idéal du premier test d'identification des enfants infectés *in utero* ou au moment de l'accouchement se situe à 2-3 mois ; la sensibilité du test est alors voisine de 100%¹⁴³. On peut toutefois prétendre que le dépistage n'est ni utile ni rentable en situation de ressources limitées si la mise en route précoce du TAR n'est pas envisagée. De plus, si le test virologique se révèle négatif chez un enfant nourri au sein à 2-3 mois, l'infection n'est pas non plus exclue, car le risque de transmission du VIH persiste pendant tout l'allaitement au sein. Chez ces nourrissons, une fois l'allaitement maternel arrêté et si l'enfant a plus de 18 mois, le test sérologique de recherche des anticorps anti-VIH permet à lui seul de diagnostiquer l'infection. Malgré les contraintes liées au coût, il serait raisonnable, si les tests de recherche de l'ADN et de l'ARN sont disponibles, d'utiliser ces méthodes dans le but de confirmer la présence d'une infection à VIH chez un nourrisson ayant des symptômes évocateurs de l'infection à VIH et chez lequel le TAR est par suite envisagé. Il faut malheureusement reconnaître que, dans la plupart des situations de ressources limitées, le diagnostic définitif précoce est à l'heure actuelle impossible, et que des tests fiables et moins coûteux sont d'urgence nécessaires.

2. Utilisation de marqueurs de substitution de l'évolution de la maladie à VIH (numération des CD4, charge virale mesurée par la concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 et surveillance de la croissance) et de marqueurs de la réponse au traitement chez l'enfant

La charge virale mesurée par la concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 est un marqueur prédictif indépendant d'évolution vers le SIDA ou de décès chez l'enfant infecté par le VIH, comme il l'est chez l'adulte^{144,145}. Cependant, la concentration plasmatique de l'ARN du VIH est très élevée chez le nourrisson (plusieurs millions de copies/ml) et après la primo-infection elle reste élevée plus longtemps que chez l'adulte infecté (plusieurs années au lieu de plusieurs mois)¹⁴⁶. La concentration plasmatique de l'ARN du VIH a une valeur prédictive faible, particulièrement chez le jeune enfant, de l'évolution ultérieure

et de la létalité de la maladie¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. La charge virale joue donc un rôle moins important chez le jeune enfant que chez l'adulte dans la décision de traiter. Dans les pays développés, il n'existe pas actuellement de consensus sur la valeur seuil de la charge virale à partir de laquelle le TAR doit être mis en route chez l'enfant.

En l'absence d'infection à VIH la numération des CD4 chez l'enfant est relativement élevée et très variable chez le jeune enfant ; elle diminue en outre avec l'âge, n'atteignant des valeurs comparables à celles de l'adulte que vers 6-8 ans¹⁴⁷ ; le pourcentage de CD4 est moins variable, bien qu'il diminue également avec l'âge. Avant 8 ans, il est par conséquent préférable d'utiliser le pourcentage de CD4 plutôt que le nombre absolu de CD4 pour prendre une décision thérapeutique chez l'enfant infecté par le VIH. Comme pour la concentration plasmatique de l'ARN du VIH, la valeur prédictive du pourcentage de CD4 concernant l'évolution vers le SIDA ou le décès est faible chez le jeune enfant¹⁴⁵. Par exemple, le pourcentage et le nombre absolu de CD4 sont de mauvais marqueurs prédictifs de la survenue d'une pneumopathie à *Pneumocystis carinii* (PPC) chez le nourrisson¹⁴⁸. La prophylaxie par le cotrimoxazole a par suite été recommandée dans les pays développés chez tous les nourrissons nés de mère infectée par le VIH dès l'âge de 4-6 semaines jusqu'à 12 mois. La PPC étant de plus en plus connue comme cause importante de mortalité des enfants infectés dans les pays dépourvus de ressources a conduit à recommander la prophylaxie par le cotrimoxazole chez tous les enfants nés de mère infectée par le VIH jusqu'à 6-12 mois. La valeur prédictive du pourcentage de CD4 dans l'évolution vers la maladie et la mort augmente considérablement quand l'enfant a dépassé 2 ans¹⁴⁵.

Avec les TAR puissants, on peut obtenir une augmentation du nombre de CD4 plus importante que chez l'adulte, même en l'absence d'inhibition de la réplication virale, dans la mesure où le thymus est plus actif¹⁴⁹. La reconstitution immunitaire est donc parfois plus forte chez l'enfant infecté sous TAR que chez l'adulte infecté.

B. Quand débiter le traitement antirétroviral chez l'enfant ?

Dans les pays développés, les études de cohorte ont montré qu'environ 20 % des infections à VIH du nourrisson évoluent vers le SIDA ou le décès avant l'âge de 12 mois, et qu'une part importante de la mortalité est due à la PPC chez le nourrisson de moins de 6 mois non traité par le cotrimoxazole. Les études de cohorte indiquent en outre que 40-50 % des enfants contaminés par transmission verticale survivent sans TAR jusqu'à l'âge de 9-10 ans¹⁵⁰. Il arrive que certains enfants n'aient pas besoin de TAR avant l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Dans les pays développés, on dispose de peu d'observations indiquant que les TAR puissants mis en route pendant les premiers mois de la vie entraînent une inhibition prolongée de la réplication virale et la conservation d'une fonction immunitaire normale chez certains nourrissons, bien qu'ils restent

positifs pour la recherche de l'ADN du VIH par la PCR¹⁵¹. Aux Etats-Unis d'Amérique, ces données ont suscité une approche agressive consistant à mettre en route précocement un TAR puissant chez les nourrissons infectés. S'il est théoriquement possible que le traitement précoce pendant la primo-infection des nourrissons, même pendant un temps limité, permette de changer l'issue à long terme de la maladie, cette hypothèse n'a pas été évaluée dans des essais cliniques. Les conséquences possibles de la perte des réponses immunitaires spécifiques vis-à-vis du VIH chez le nourrisson placé sous TAR puissant, ainsi que les doutes sur la capacité des personnes qui s'occupent de l'enfant à administrer un traitement de longue durée à un enfant asymptomatique, restent un souci. En effet, la mauvaise observance du traitement risque d'entraîner un rebond virologique et une résistance aux ARV^{151, 152}. Les pratiques cliniques varient : les recommandations formulées aux Etats-Unis d'Amérique sont relativement agressives tandis que celles élaborées en Europe sont relativement modérées concernant la mise en route précoce du TAR^{153, 154}.

En Afrique, la mortalité due à l'infection par le VIH chez le jeune enfant est beaucoup plus élevée que dans les pays développés, approchant les 40 %, voire plus, avant l'âge de deux ans^{155, 156}. Si un tel argument est en faveur de la mise en route précoce d'un TAR puissant, des recherches complémentaires sont nécessaires avant de formuler une telle recommandation. En outre, l'absence de tests diagnostiques permettant d'identifier l'infection à VIH chez l'enfant de moins de 18 mois quand les ressources sont limitées est un problème considérable si l'objectif est la mise en route précoce du TAR. On ne peut à l'heure actuelle dire si les bénéfices virologiques et immunologiques potentiels de la mise en route précoce du traitement chez un jeune enfant asymptomatique l'emportent sur les problèmes éventuels, tels que la difficulté du diagnostic précoce de l'infection à VIH, la difficulté de recommander une posologie en raison du peu d'observations dont on dispose sur la pharmacocinétique des ARV chez le nourrisson, la toxicité possible à long terme, et les difficultés d'observance du traitement dans la mesure où l'administration à l'enfant repose sur les personnes qui s'en occupent.

Les infections aiguës doivent en général être traitées avant la mise en route du traitement rétroviral ; si la numération des CD4 est possible elle sera pratiquée après la résolution de l'infection aiguë. La tuberculose est généralement un diagnostic présomptif chez l'enfant des pays aux ressources limitées, le diagnostic étant en général difficile à cet âge ; chez l'enfant infecté par le VIH traité pour une tuberculose présumée ou prouvée, la mise en route du TAR ne doit en général pas commencer avant la fin des deux premiers mois du traitement antituberculeux, voire avant la fin du traitement antituberculeux par mesure de sécurité. Le but est d'éviter les interactions avec la rifampicine et une éventuelle diminution de l'observance, à la fois du TAR et du traitement antituberculeux, les médicaments à administrer étant plus nombreux. Dans le cas où un enfant infecté par le VIH et atteint de tuberculose a des symptômes importants de maladie à VIH et/ou une

immunodéficience sévère et qu'il nécessite la mise en route d'un TAR, les critères de choix du schéma thérapeutique sont semblables à ceux appliqués chez l'adulte ; le choix portera soit sur une trithérapie nucléosidique, soit sur un schéma comportant deux INTI associés à l'éfavirenz (EFZ) ou à un INNTI chez l'enfant de plus de 3 ans (voir aussi chapitre XII).

1. Mise en route de TAR puissants chez l'enfant de moins de 18 mois

Tous les nourrissons nés de mère infectée par le VIH doivent être suivis, recevoir toutes les vaccinations du calendrier et bénéficier d'un soutien nutritionnel. Ils seront tous traités préventivement par le cotrimoxazole, au moins pendant les 6 premiers mois, et de préférence pendant les 12 premiers mois, de façon à éviter une PPC. Dans le cas où des symptômes apparaîtraient chez le nourrisson, on pratiquera si possible un test virologique de façon à déterminer si l'enfant est ou non infecté par le VIH.

a. Diagnostic virologique d'infection à VIH

Le TAR est recommandé avant l'âge de 18 mois lorsque l'infection à VIH est attestée virologiquement et que la maladie a atteint le stade pédiatrique III de la classification de l'OMS (infections opportunistes qui entrent dans la définition du SIDA, retard de développement important, encéphalopathie progressive, tumeur, septicémie récurrente ou méningite récurrente), quel que soit le pourcentage de CD4 et que la numération des CD4 soit ou non possible (Tableau 6, Annexe 2). Le traitement antirétroviral sera également envisagé dans ce cas, quand la maladie est parvenue au stade pédiatrique II de la classification de l'OMS (symptômes graves, en l'absence de manifestation définissant le SIDA, telle que candidose grave récurrente ou persistante en dehors de la période néonatale, perte de poids, fièvre et infections bactériennes graves récurrentes). Si la numération des CD4 est possible, le TAR pourra également être envisagé chez l'enfant de moins de 18 mois ayant une infection prouvée virologiquement et chez lequel la maladie est au stade pédiatrique I (asymptomatique) ou II de la classification de l'OMS avec un pourcentage de CD4 inférieur à 20 %, notamment si le pourcentage diminue. La mise en route du TAR n'est pas recommandée chez le nourrisson asymptomatique infecté par le VIH de moins de 18 mois quand la numération des CD4 n'est pas possible.

b. Pas de diagnostic virologique d'infection à VIH

Nombreux sont les symptômes cliniques des stades pédiatriques II et III de la classification de l'OMS qui ne sont pas spécifiques de l'infection à VIH et qui recouvrent en grande partie ceux des affections observées chez de nombreux enfants non infectés placés en situation de ressources limitées. Ces symptômes ne peuvent par conséquent être considérés comme des critères diagnostiques de l'infection à VIH. Par suite, en l'absence de

diagnostic définitif d'infection à VIH par un test virologique, le TAR ne sera pas envisagé chez les nourrissons de moins de 18 mois exposés au VIH si la numération des CD4 n'est pas réalisable, quelle que soit la symptomatologie. Toutefois, le TAR sera envisagé si la numération des CD4 est possible, chez les nourrissons séropositifs ayant une maladie qui définit le SIDA (stade pédiatrique III de la classification de l'OMS) et chez lesquels le pourcentage de CD4 est inférieur à 20 %, même si un test virologique n'est pas possible (Tableau 6). La sérologie anti-VIH sera répétée à 18 mois, de façon à confirmer le diagnostic d'infection à VIH ; le TAR ne sera poursuivi que si l'enfant reste porteur d'anticorps anti-VIH.

2. *Mise en route de TAR puissants chez l'enfant de 18 mois ou plus*

Le TAR est recommandé chez l'enfant de 18 mois ou plus quand il est séropositif pour les anticorps anti-VIH et atteint d'une maladie de stade pédiatrique III dans la classification de l'OMS, quel que soit le pourcentage de CD4 et que la numération des CD4 soit ou non possible (Tableau 6). Le traitement antirétroviral sera également envisagé dans ce cas lorsque l'enfant a une maladie avancée de stade pédiatrique II selon la classification de l'OMS. Lorsque la mesure des CD4 est possible, le TAR sera envisagé chez l'enfant séropositif pour le VIH, de 18 mois ou plus, ayant une maladie de stade pédiatrique I (asymptomatique) ou II selon la classification de l'OMS chez lequel le pourcentage de CD4 est inférieur à 15 %, notamment si le pourcentage diminue. Les données préliminaires obtenues aux Etats-Unis d'Amérique sur la valeur prédictive de la numération lymphocytaire totale dans une cohorte de 376 enfants infectés par le VIH symptomatiques ayant un âge moyen de 3,5 ans indiquent qu'un nombre de lymphocytes totaux inférieur à 2500/mm³ est associé à une augmentation du risque de mortalité et pourrait être considéré comme un indicateur d'immunodéficience si la numération des CD4 n'est pas possible ; avant de pouvoir formuler une telle recommandation en routine, il est nécessaire d'obtenir des données complémentaires¹⁵⁷. Quand l'enfant a 8 ans ou plus, un nombre absolu de CD4 inférieur à 200/mm³ peut également être une indication du TAR.

Tableau 6. Recommandations pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l'enfant

Numération des CD4	Age	Test de diagnostic du VIH
Numération des CD4 possible	<18 mois	Recherche virologique du VIH positive ^a
		Recherche virologique du VIH impossible mais nourrisson séropositif ou dont on sait qu'il est né de mère infectée par le VIH (Remarque : la sérologie VIH <i>doit</i> être répétée à l'âge de 18 mois pour que le diagnostic d'infection à VIH soit définitif)
	⊕18 mois	Sérologie positive pour le VIH
Numération des CD4 impossible	<18 mois	Recherche virologique du VIH positive
		Recherche virologique du VIH impossible mais nourrisson séropositif ou dont on sait qu'il est né de mère infectée par le VIH
	⊕18 mois	Sérologie positive pour le VIH

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

^b La mise en route du traitement antirétroviral peut également être envisagée chez l'enfant ayant une maladie de stade pédiatrique II avancée (classification de l'OMS) avec, par exemple, une candidose buccale grave récurrente ou

persistante après la période néonatale, une perte de poids, de la fièvre, des infections bactériennes récurrentes graves, quel que soit le nombre de CD4.

^c La prise de décision tiendra compte de la vitesse de diminution du pourcentage de CD4 (si la mesure est possible).

^d Nombreux sont les symptômes cliniques des stades pédiatriques II et III de la

Recommandations de traitement

Stade pédiatrique III (SIDA)
(classification de l'OMS), quel que soit le
pourcentage de CD4^b

Stade pédiatrique I (asymptomatique)
ou II (classification de l'OMS), avec
pourcentage de CD4 <20 %^c

Stade pédiatrique III (SIDA)
(classification de l'OMS), avec
pourcentage de CD4 <20 %

Stade pédiatrique III (SIDA)
(classification de l'OMS), quel que soit le
pourcentage de CD4^b

Stade pédiatrique I (asymptomatique)
ou II (classification de l'OMS), avec
pourcentage de CD4 <15 %^c

Stade pédiatrique III^b (classification de
l'OMS)

Traitement pas recommandé^d

Stade pédiatrique III (classification
de l'OMS)^b

maladie (classification OMS) qui ne sont pas spécifiques de l'infection à VIH et qui recourent ceux qu'on observe chez des enfants non infectés dans les pays à ressources limitées ; par conséquent, si la recherche virologique et la numération des CD4 ne sont pas possibles, le TAR ne sera par conséquent pas envisagé chez les nourrissons de moins de 18 mois exposés au VIH, quels que soient leurs symptômes.

C. Traitements antirétroviraux destinés à l'enfant

La plupart des antirétroviraux utilisables chez l'adulte sont également utilisables chez l'enfant. Certains existent sous forme pédiatrique appropriée au jeune enfant, qui ne peut avaler ni comprimés ni gélules (Annexe 10). Tous les INTI recommandés chez l'adulte (ZDV, 3TC, d4T, ddI et ABC) sont également présentés sous une forme galénique adaptée au jeune enfant. Cependant, les associations ZDV/3TC et ZDV/3TC/ABC n'existent qu'en comprimés. Sous forme liquide, d4T et ZDV demandent l'administration d'un volume important ; sous forme liquide, d4T doit être réfrigéré et ZDV est photodégradable ; ces deux médicaments demandent à être conservés dans un flacon en verre qui doit être de couleur ambrée dans le cas ZDV. ABC et 3TC sont deux antirétroviraux dont le volume à administrer est relativement faible (volume identique) et dont le goût est relativement facile à accepter ; une étude récente suggère qu'ils pourraient constituer l'association INTI de base des traitements antirétroviraux hautement actifs de l'enfant¹⁵⁸.

Parmi les INNTI, seule NVP dispose d'une présentation sous forme liquide ayant une autorisation de mise sur le marché ; dans de nombreux pays, la présentation de EFZ sous forme liquide n'est pas encore commercialisée. NVP peut être utilisée chez l'enfant quel que soit son âge, tandis que EFZ ne doit être utilisé qu'au-dessus de 3 ans en raison du manque de données pharmacocinétiques chez le jeune enfant.

Tous les inhibiteurs de la protéase posent des problèmes considérables dus au manque de forme galénique appropriée et/ou à l'absence de données pharmacocinétiques chez le jeune enfant, à l'exception de NFV et de LPV/r. Le NFV sous forme de poudre est difficile à utiliser et il est préférable d'écraser les comprimés ; les données pharmacocinétiques indiquent que la dose de NFV nécessaire pour obtenir une concentration plasmatique thérapeutique chez l'enfant de moins de 2 ans est beaucoup plus élevée que chez l'enfant plus âgé et l'adulte. Sous forme liquide, LPV/r peut être utilisé chez l'enfant de plus de dix kilos, mais on manque de données pharmacocinétiques chez le nourrisson. D'autres schémas thérapeutiques basés sur les inhibiteurs de protéase et renforcés par RTV, IDV/r et SQV/r par exemple, présentent des difficultés d'administration chez le jeune enfant, IDV et SQV n'existant pas sous forme pédiatrique, et la forme liquide de RTV ayant un goût désagréable. Cependant, IDV/r et SQV/r peuvent être utilisés chez l'enfant plus âgé ou l'adolescent capable d'avaler des gélules et chez qui la présentation actuelle en gélules permet de calculer la posologie en fonction du poids du corps ou de la surface corporelle lorsque l'observance du traitement peut être garantie.

1. Métabolisme des ARV chez l'enfant

Le métabolisme des médicaments chez l'enfant varie avec son âge et les données pharmacocinétiques ne sont pas disponibles pour tous les ARV,

en particulier chez l'enfant de moins de 2 à 3 ans (Annexe 10). En général, l'enfant métabolise les INNTI et les IP plus vite que les adultes, et pour avoir une concentration plasmatique appropriée il doit recevoir des doses plus fortes que l'adulte. En outre, la variabilité intra-individuelle et interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est souvent plus grande chez l'enfant que chez l'adulte.

2. ARV sous forme pédiatrique

Il est nécessaire de disposer de formes pédiatriques que l'enfant pourra prendre à la dose appropriée. Les médicaments sont administrés par un parent ou un gardien et la question du goût est particulièrement importante chez le jeune enfant car s'il refuse le médicament ou le recrache, il devient très difficile de faire respecter l'observance du traitement et la posologie. En outre, il est parfois difficile de se procurer les médicaments sous forme liquide, et même s'ils existent, ils peuvent être comparativement plus chers dans les pays à ressources limitées. La conservation et la durée de validité des préparations liquides d'ARV sont une source supplémentaire de problèmes (Annexe 10).

Il faut souligner que s'il existe des comprimés ou des gélules dont le dosage permet de calculer avec précision la posologie à presque tous les âges de l'enfant, par exemple des gélules de d4T dosées à 15, 20 et 30 milligrammes ou des comprimés sécables de NFV susceptibles d'être coupés en deux, il est déconseillé d'utiliser des comprimés qu'il faut casser (surtout s'ils ne sont pas sécables) en raison du risque de sous-dosage ou de surdosage. En effet, le risque de résistance ou de toxicité peut être accru et la dose ne peut pas être facilement ajustée au fur et à mesure de la croissance de l'enfant. Les deux constituants ne sont pas toujours uniformément répartis dans certains comprimés associant plusieurs médicaments (ZDV/3TC à dose fixe, par exemple) et il n'est donc pas recommandé de les casser.

3. Calcul de la dose d'ARV chez l'enfant

Les ARV destinés à l'enfant peuvent être approuvés pour des doses calculées soit en milligrammes par kilogramme de poids corporel, soit en milligrammes par mètre carré de surface corporelle. La standardisation est importante, de façon à ce que le personnel non spécialisé puisse administrer les doses correctes en toute sécurité. Il est donc souhaitable de fournir aux agents de santé un tableau donnant les doses à administrer par rapport au poids. La dose des médicaments doit être augmentée au fur et à mesure que l'enfant se développe, à défaut de quoi il y a risque de sous-dosage et d'apparition d'une résistance.

4. Prise en compte des traitements utilisés pour diminuer la transmission mère-enfant de l'infection à VIH

Si la mère a été traitée par les antirétroviraux au cours de la grossesse pour diminuer la transmission à son enfant ou en raison de la gravité de

sa propre maladie, le virus transmis à l'enfant risque d'être résistant si celui-ci est infecté. En outre, la résistance peut être induite *de novo* chez le nourrisson si celui-ci est infecté *in utero* puis exposé à un antirétroviral utilisé en prophylaxie avant qu'on sache s'il est infecté. Ce problème se pose particulièrement lorsque NVP ou 3TC ont été utilisées dans le cadre d'un schéma thérapeutique préventif n'inhibant pas suffisamment la réplication du virus, la pharmacorésistance pouvant être induite rapidement par une mutation ponctuelle unique.

On ignore s'il faut changer d'antirétroviraux quand l'enfant a déjà été exposé à des ARV utilisés pour prévenir la transmission mère-enfant (voir chapitre X). Des recherches complémentaires sont nécessaires pour connaître l'efficacité des TAR puissants contenant NVP ou 3TC donnés en première intention au nourrisson infecté malgré une prophylaxie par ces médicaments. En attendant leurs résultats, l'administration antérieure de ZDV/3TC en cure courte ou d'une dose unique de NVP ne doit pas interdire l'utilisation de ces médicaments dans des multithérapies administrées à l'enfant infecté par le VIH, en particulier quand le traitement commence à l'âge de 12 mois ou plus, lorsque le virus de type sauvage à des chances de prédominer.

5. *Choix des schémas thérapeutiques de première intention chez l'enfant*

Le choix du TAR de première intention chez l'enfant suit les mêmes principes que chez l'adulte en tenant compte en plus des données pharmacocinétiques et de l'existence de formes pédiatriques (Tableau 7, Annexe 10). D'après des études limitées sur les TAR chez l'enfant, l'amélioration des marqueurs de substitution est comparable pour de nombreux schémas thérapeutiques. Malgré le manque de données, il pourrait être intéressant de commencer le traitement par une trithérapie nucléosidique comportant ABC, ZDV et 3TC ; en effet, d'une part la tuberculose présumée et empiriquement traitée ou prouvée est fréquente chez l'enfant infecté par le VIH dans les pays à ressources limitées, et d'autre part, cette association d'ARV est dépourvue d'interactions avec les antituberculeux.

En première intention, le choix pourra aussi porter sur deux INTI associés à NVP chez l'enfant de moins de 3 ans ou de moins de 10 kilos, ou à EFZ chez l'enfant plus âgé ou de plus de 10 kilos (Tableau 7). EFZ est l'INNTI de choix chez l'enfant traité par la rifampicine dans le cas où le TAR doit être mis en route avant la fin du traitement antituberculeux.

6. *Surveillance et critères de changement du traitement*

Les signes cliniques importants de réponse au traitement antirétroviral sont les suivants : reprise de la croissance, amélioration des symptômes neurologiques et du développement chez l'enfant ayant un retard du développement ou une encéphalopathie, diminution de la fréquence des infections (infections bactériennes, candidose buccale et/ou autres

infections opportunistes)¹⁵⁹. La surveillance clinique de l'enfant doit par conséquent porter sur la mesure du poids et de la taille, le stade développemental atteint et les symptômes neurologiques. Si la numération des CD4 n'est pas possible, l'évolution du poids et de la taille appréciés par comparaison avec les courbes de croissance sont peut-être les indicateurs les plus importants. La surveillance de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH n'est pas considérée comme indispensable et elle est probablement moins utile chez le jeune enfant que chez l'adulte.

Les principes qui servent de base aux changements du traitement chez l'enfant sont comparables à ceux qui sont appliqués chez l'adulte. Chez l'enfant, les signes cliniques importants d'échec du traitement antirétroviral sont les suivants : absence de croissance ou diminution de la croissance après redémarrage initial, arrêt du développement neurologique ou apparition d'une encéphalopathie, infections récurrentes, candidose buccale réfractaire au traitement, par exemple.

Quand la numération des CD4 est possible, la définition de l'échec immunologique évoquant la nécessité de modifier le traitement comporte le retour à un pourcentage de CD4 égal ou inférieur au pourcentage avant traitement.

Tableau 7. Schémas thérapeutiques antirétroviraux recommandés en première intention chez l'enfant^a

Schéma thérapeutique	Remarques
ZDV/3TC ^b plus ABC	Schéma thérapeutique de choix si un traitement antituberculeux concomitant est administré
ZDV/3TC ^b plus INNTI	Choix d'INNTI : si < 3 ans ou < 10 kg : NVP si ≥ 3 ans ou ≥ 10 kg : NVP ou EFV

^a Le ou les schémas thérapeutiques à administrer seront déterminés en fonction du contexte spécifique au pays.

^b L'association ZDV/3TC est la bithérapie INTI de première intention chez l'enfant, car c'est le traitement avec lequel on a le

plus d'expérience clinique. D'autres associations d'INTI sont possibles, notamment ZDV/ddl, d4T/3TC, d4T/ddl et ddl/3TC. ZDV et d4T ne doivent jamais être utilisées ensemble en raison d'un antagonisme prouvé.

Vu que normalement le nombre de CD4 et, dans une moindre mesure, le pourcentage de CD4 diminuent quand l'âge de l'enfant augmente, jusqu'à atteindre vers l'âge de 8 ans, les mêmes valeurs que chez l'adulte, la diminution des CD4 est difficile à utiliser pour apprécier l'échec thérapeutique chez le jeune enfant. Cependant, chez l'enfant de 8 ans ou plus, une chute confirmée d'au moins 30 % du nombre ou du pourcentage de CD4 par rapport à la valeur maximale observée après 6 mois ou plus de TAR peut servir d'indicateur d'échec thérapeutique, comme chez l'adulte infecté.

7. Choix des schémas thérapeutiques de deuxième intention chez l'enfant

Etant donné leur goût désagréable et l'absence de données pharmacocinétiques chez le jeune enfant, il est préférable de réserver les IP aux traitements de deuxième intention (Tableau 8, Annexe 10). NFV est l'inhibiteur de protéase le plus utilisé dans ces classes d'âge. Cependant, la dose nécessaire est élevée, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans, et la forme poudre est très difficile à utiliser. Les comprimés de NFV peuvent être écrasés pour le jeune enfant ou coupés en deux pour le nourrisson, et administrés 2 à 3 fois par jour avec des aliments riches en lipides, yaourt par exemple, même si cette solution n'est pas la meilleure ; il peut être nécessaire d'administrer des doses inégales suivant les prises, un demi-comprimé le matin, un demi-comprimé à midi et un comprimé entier le soir par exemple. LPV/r en sirop est une alternative excellente, mais qui sous cette forme doit être réfrigéré et a un goût amer, tandis que les gélules sont très grosses. IDV et SQV ne sont disponibles qu'en gélules et ne sont donc appropriés que chez l'enfant plus âgé ou l'adolescent, et doivent alors être renforcés par une petite dose de RTV. IDV n'est pas un médicament idéal chez l'enfant, car il est difficile de lui fournir un apport hydrique suffisant pour éviter les complications de la néphrolithiase.

Tableau 8. Schémas thérapeutiques recommandés en deuxième intention chez l'enfant

Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention	Autre traitement de deuxième intention possible
ZDV/3TC/ABC	d4T/ddI/LPV/r ^a ou d4T/ddI/NFV ou d4T/ddI/INNTI ^b	d4T/ddI/INNTI ^b plus LPV/r ^a ou NFV
ZDV/3TC/INNTI	d4T/ddI/LPV/r ^a ou d4T/ddI/NFV	

^a Adapté à l'enfant capable d'avaler des gélules et chez lequel la présentation actuelle en gélules permet une posologie appropriée, calculée en fonction du poids du corps ou de la surface corporelle ; les autres possibilités sont SQV/r et IDV/r.

^b Choix d'INNTI : si < 3 ans ou < 10 kg : NVP ; si ≥ 3 ans ou ≥ 10 kg : NVP ou EFV.

XII. TUBERCULOSE ET AUTRES AFFECTIONS ASSOCIÉES AU VIH

A. Tuberculose

Un grand nombre de patients susceptibles d'être traités par les antirétroviraux ont une tuberculose évolutive (TB). Dans certaines zones de l'Afrique subsaharienne, plus des deux tiers des patients atteints de tuberculose évolutive ont une co-infection par le VIH¹⁶⁰. En outre, le patient déjà sous TAR est susceptible de faire une tuberculose. Pour toutes ces raisons, les schémas thérapeutiques antirétroviraux compatibles avec le traitement antituberculeux doivent être inclus dans les programmes spécifiques au pays.

Du point de vue de la santé publique mondiale la mise au point des stratégies de traitement en cas de co-infection doit avoir pour préoccupation principale l'efficacité du traitement et de la lutte contre la tuberculose¹⁶¹. La tuberculose est une cause majeure de décès chez les patients infectés par le VIH. L'OMS a estimé qu'elle représentait 30 % des décès liés au SIDA en 1999¹⁶². La prise en charge des co-infections VIH-TB est compliquée, car certains antirétroviraux sont à l'origine d'interactions médicamenteuses inacceptables avec les antituberculeux et peuvent augmenter la toxicité des traitements anti-TB¹⁶³⁻¹⁶⁵. L'introduction du TAR doit par conséquent être coordonnée avec les programmes de traitement antituberculeux de façon à ce que le succès de ce traitement dans les programmes existants ne soit pas compromis.

Quand le TAR doit-il être mis en place et quel est le schéma thérapeutique à utiliser en cas de co-infection VIH-TB ? Ces deux questions sont les deux plus importantes de la prise en charge clinique. Le traitement antituberculeux par la méthode DOT (traitement sous surveillance directe) doit être instauré rapidement en cas de diagnostic de TB. Il existe peu de données permettant de formuler des recommandations sur le moment où le TAR doit débiter pendant le traitement anti-TB. Le report du TAR après la fin du traitement antituberculeux simplifie la prise en charge en cas de co-infection, car il est alors possible d'utiliser les schémas thérapeutiques classiques pour chacune des maladies et la toxicité des médicaments est diminuée. En outre, le patient chez lequel un diagnostic d'infection à VIH vient d'être porté a la possibilité de se préparer à adhérer au TAR. Il faut cependant souligner qu'en retardant le TAR on risque la survenue d'une pathologie liée au VIH, et même du décès quand le nombre de CD4 est faible¹⁶⁶. En attendant un complément d'information, la mise en route du TAR est recommandée chez les tuberculeux exposés à un risque très élevé d'évolution de la maladie à VIH et de décès, c'est-à-dire lorsque le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm³ ou qu'il existe une tuberculose extrapulmonaire (Tableau 9).

Lorsque le patient fait une tuberculose et que la numération des CD4 se situe entre 50 et 200/mm³ ou, si la numération des CD4 n'est pas possible, que la numération des lymphocytes totaux est inférieure à 1200/mm³, le TAR sera mis en route après deux mois de traitement anti-TB bien toléré car la toxicité de ce dernier est maximale au cours de cette période (Tableau 9). Dans le sous-groupe de patients dont la numération des CD4 est très basse (moins de 50/mm³) ou qui sont porteurs d'une autre affection grave associée au VIH, ce délai de deux mois est probablement trop long compte tenu du risque élevé de manifestations associées au VIH¹⁶⁶. Chez ces patients, le TAR sera entrepris dès que le traitement anti-TB est toléré. La résistance aux médicaments et l'échec thérapeutique étant alors possibles dans le cas tant de la tuberculose que de l'infection à VIH, la prise en charge de ces patients demande une expérience clinique considérable.

Quatre schémas thérapeutiques antirétroviraux sont possibles quand le patient reçoit un traitement anti-TB à base de rifampicine (Tableau 9). Les trithérapies par des INTI (ABC compris) n'impliquent pas d'interactions médicamenteuses avec le traitement anti-TB et ne nécessitent pas d'ajustements de la posologie. L'association en doses fixes ZDV/3TC/ABC a en outre l'avantage de ne nécessiter la prise que d'un petit nombre de comprimés. On notera cependant que la réaction d'hypersensibilité associée à ABC se manifeste cliniquement comme le syndrome de reconstitution immunitaire (voir ci-dessous) observé en cas de tuberculose. Par conséquent, le TAR risquerait d'être prématurément et inutilement interrompu chez des patients atteints de tuberculose chez lesquels un schéma thérapeutique antirétroviral contenant ABC est mis en place. D'autres trithérapies nucléosidiques ne comportant pas ABC peuvent être envisagées, par exemple ZDV/ddI/3TC, mais l'activité antivirale est parfois plus faible et la prise en charge peut être compliquée par une neuropathie périphérique et l'hépatotoxicité.

L'association ZDV (ou d4T)/3TC/EFZ est une autre possibilité chez le patient traité par la rifampicine. Si la concentration plasmatique de EFZ est diminuée par la présence de la rifampicine, les études pharmacocinétiques préliminaires indiquent qu'une dose quotidienne de 800 mg d'EFZ arrive à compenser l'effet d'induction enzymatique dû à la rifampicine¹⁶⁷. Avant de formuler une recommandation définitive concernant la dose d'EFZ, il est par conséquent nécessaire d'obtenir plus de données. L'administration d'EFZ n'est pas recommandée chez la femme en âge de procréer susceptible d'être enceinte. NVP n'est conseillée que lorsqu'il n'existe pas d'autre possibilité, la rifampicine diminuant l'exposition à la névirapine de 31 % et l'ajustement de la posologie de la NVP co-administrée avec la rifampicine n'ayant pas été déterminé¹⁶⁸. En outre, il existe un risque théorique de potentialisation de l'hépatotoxicité en associant NVP aux antituberculeux.

Les seules associations contenant des IP recommandées en cas d'administration de rifampicine sont ZDV/3TC/SQV/r et d4T/3TC/SQV/r.

Les observations publiées sont très peu nombreuses, mais ce choix est possible d'après les essais cliniques¹⁶⁹. L'emploi des autres IP (NFV, IDV/r, LPV/r) est contre-indiqué, la rifampicine étant un inducteur des enzymes hépatiques qui diminue l'exposition aux inhibiteurs de protéase en dessous du niveau thérapeutique. Ce type d'interaction est moins net quand la rifabutine, un dérivé semi-synthétique de la rifampicine, est utilisée avec certains IP¹⁶³. Si la rifabutine semble efficace dans le traitement de la tuberculose, c'est néanmoins un médicament qui n'est généralement pas disponible en situation de ressources limitées. Chez un patient déjà sous ARV quand survient la tuberculose, le schéma thérapeutique sera ajusté pour qu'il soit compatible avec le traitement anti-TB. Après achèvement du traitement antituberculeux, le TAR peut être poursuivi ou modifié suivant l'état clinique et immunologique du patient.

Dans la mesure où un grand nombre de patients sont atteints simultanément d'infection à VIH et de tuberculose, on peut théoriquement intégrer les soins concernant ces deux maladies¹⁶². S'il existe des arguments indiscutables pour et contre une telle stratégie, il est peu probable que l'infrastructure actuelle des programmes de lutte antituberculeuse ait la capacité d'absorber la population infectée par le VIH sans un apport de ressources important. La coopération et la communication sont toutefois indispensables entre les médecins traitant la tuberculose et ceux traitant l'infection à VIH pour que des traitements compatibles soient administrés de façon optimale.

Tableau 9. Traitement antirétroviral en cas de co-infection tuberculose-VIH

Situation	Recommandations
TB pulmonaire et numération des CD4 < 50/mm ³ ou TB extrapulmonaire	Démarrer le traitement anti-TB. Mettre en route l'un des traitements suivants dès que le traitement anti-TB est toléré : <ul style="list-style-type: none"> • ZDV/3TC/ABC • ZDV/3TC/EFZ • ZDV/3TC/SQV/r • ZDV/3TC/NVP
TB pulmonaire et CD4 50-200/mm ³ ou numération des lymphocytes totaux < 1200/mm ³	Démarrer les traitement anti-TB. Après 2 mois de traitement anti-TB, mettre en place l'un des traitements suivants : <ul style="list-style-type: none"> • ZDV/3TC/ABC • ZDV/3TC/EFZ • ZDV/3TC/SQV/r • ZDV/3TC/NVP
TB pulmonaire et CD4 >200/mm ³ ou numération des lymphocytes totaux >1200/mm ³	Traiter la tuberculose. Surveiller le nombre de CD4 si possible. Commencer le TAR comme indiqué au Tableau 3.

B. Autres infections opportunistes et hépatites

Le patient chez lequel apparaissent d'autres infections opportunistes doit être traité par les ARV. Contrairement à ce qui se passe pour la tuberculose, les interactions médicamenteuses avec les schémas thérapeutiques antirétroviraux classiques ne posent pas de gros problème. La tolérance aux médicaments et l'observance du traitement peuvent être diminuées quand le patient traité pour une infection opportuniste met en route un TAR. Les possibilités d'hospitalisation étant limitées et le personnel peu nombreux, il est parfois souhaitable d'instituer le TAR en ambulatoire après traitement de la phase aiguë de l'infection. La mise en place rapide du TAR sera envisagée quand surviennent des infections opportunistes pour lesquelles il n'existe pas de traitement ou pour lesquelles il est infraoptimal, l'amélioration du système immunitaire pouvant favoriser la récupération¹⁷⁰.

Quand le patient est co-infecté par le virus de l'hépatite B ou C, il peut recevoir en toute sécurité divers traitements antirétroviraux¹⁷¹. En raison du risque d'augmentation de l'hépatotoxicité, on évitera les schémas thérapeutiques comportant ddi/d4T et/ou NVP quand on sait que le patient est atteint d'hépatite évolutive. 3TC et TDF sont deux antirétroviraux actifs contre l'hépatite B et peuvent même avoir un effet protecteur contre les nouvelles infections^{172,173}. Le patient traité par 3TC ou TDF ayant une hépatite B connue peut souhaiter, en cas d'échec thérapeutique du traitement antirétroviral, continuer de prendre ces deux médicaments quand le TAR est modifié.

C. Syndrome de reconstitution immunitaire

On observe parfois une aggravation de nombreuses infections opportunistes, y compris de la tuberculose, 2 à 3 semaines après la mise en route du TAR, qui est appelée syndrome de reconstitution immunitaire^{174,175}. Quand le patient est tuberculeux, la fréquence du syndrome peut atteindre 30 % comme on le voit dans les pays développés¹⁷⁶. Les caractéristiques du syndrome sont les suivantes : fièvre, adénopathie, aggravation des lésions pulmonaires et extension des lésions du système nerveux central (SNC). Ces réactions régressent le plus souvent spontanément, mais nécessitent parfois des corticoïdes en cure courte pour diminuer l'inflammation du SNC ou les symptômes respiratoires sévères. Le démarrage du TAR peut aussi révéler des infections non diagnostiquées acquises préalablement en augmentant la réaction inflammatoire. En règle générale le TAR ne sera pas interrompu en cas de survenue d'un syndrome de reconstitution immunitaire.

D. Prophylaxie des infections opportunistes et de la tuberculose

Si le TAR est l'approche la plus efficace pour diminuer l'incidence des infections opportunistes chez les patients infectés par le VIH, la prophylaxie

antimicrobienne ne doit cependant pas être négligée⁵. Le cotrimoxazole diminue le risque d'infections bactériennes, de pneumopathie à *Pneumocystis carinii* et de toxoplasmose, et est recommandé chaque fois que le TAR est indiqué^{107,177}. Dans les régions où la prévalence de la cryptococcose est élevée, la prophylaxie par le fluconazole sera envisagée quand le patient a moins de 100 CD4/mm³. Compte tenu des observations faites dans les pays développés, la prophylaxie de certaines infections opportunistes peut être interrompue quand le patient répond au TAR par une élévation continue du nombre de CD4 au-dessus de 200/mm³ pendant 3-6 mois¹⁷⁷.

Le traitement préventif de la tuberculose, c'est-à-dire le traitement d'une tuberculose latente, diminue le risque de TB évolutive chez le patient infecté par le VIH, bien que cet effet soit peu durable en raison de la fréquence élevée des réinfections par le bacille tuberculeux¹⁷⁸⁻¹⁸¹. Le traitement préventif de la tuberculose risque de ne pas être réalisable dans un grand nombre de pays aux ressources limitées, étant donné la difficulté d'exclure les formes évolutives. Ce type de traitement est par conséquent recommandé dans les secteurs où les techniques diagnostiques, radiographie thoracique par exemple, permettent d'exclure une TB évolutive et où un test avec le PPD est faisable. Le traitement par l'isoniazide (supplémenté par la pyridoxine) pendant 6 mois est alors recommandé en cas de test cutané positif à la tuberculine.

XIII. UTILISATEURS DE DROGUES INJECTABLES

Le nombre d'utilisateurs de drogues injectables passés et présents vivant avec le VIH/SIDA pourrait atteindre 2-3 millions. Dans de nombreux pays, cette population représente donc une fraction importante des patients qui ont besoin d'un TAR. Cette double épidémie de toxicomanie par voie intraveineuse et infection à VIH touche particulièrement les pays à ressources limitées, où l'accès aux mesures de prévention du VIH est insuffisant, notamment les programmes d'échange d'aiguilles et de seringues.

76

On observe systématiquement que les individus qui rapportent l'utilisation présente ou passée de drogues injectables ont un accès réduit au traitement antirétroviral comparé aux personnes atteintes d'infection à VIH non utilisatrices de ces drogues. Dans de nombreux pays, ils sont généralement exclus du TAR. De plus, il faut reconnaître que dans les pays à ressources limitées, les utilisateurs de drogues injectables sont doublement marginalisés et que, comme dans les pays développés, ils doivent faire face à une stigmatisation et à une discrimination considérables. La situation est encore aggravée par la criminalisation de la toxicomanie par drogues injectables, qui empêche encore davantage l'accès au traitement et aux soins appropriés du VIH, en milieu carcéral en particulier. Quand un traitement antirétroviral adapté leur est administré, les utilisateurs de drogues injectables atteints d'infection à VIH obtiennent des résultats comparables aux non-utilisateurs de drogues pour ce qui est de la vitesse d'évolution de la maladie à VIH¹⁸²⁻¹⁸⁴. C'est la raison pour laquelle ils doivent avoir le même accès au TAR que le reste de la population positive pour le VIH, quel que soit le pays.

A. Observance du traitement antirétroviral par les utilisateurs de drogues injectables.

1. Instabilité du mode de vie.

L'instabilité du mode de vie associée à l'utilisation des drogues injectables risque de perturber l'observance du TAR. On notera toutefois que cette instabilité n'est pas le seul fait des utilisateurs de drogues injectables. Tous les utilisateurs de substances modificatrices de l'humeur, licites et illicites (alcool compris), peuvent avoir des périodes d'instabilité. De même, une telle instabilité peut s'observer chez les non-utilisateurs de drogues ayant des problèmes comportementaux, tels que des troubles « borderline » et des troubles antisociaux de la personnalité ou une maladie mentale grave. L'instabilité du mode de vie peut compliquer l'observance du traitement dans les pays à ressources

limitées. Par conséquent, les causes sanitaires et psychosociales de l'instabilité du mode de vie devront être traitées avec autant d'attention que la fourniture du TAR.

Pour améliorer la stabilité, il faudra considérer notamment les modalités d'utilisation des drogues, le degré de pharmacodépendance et les problèmes émotionnels et légaux ainsi que les revenus et les conditions de vie. Les problèmes posés sont souvent multiples et complexes et leur traitement peut nécessiter beaucoup de temps et de ressources. Il est par conséquent souhaitable de s'y attaquer dès que possible, de préférence avant de commencer le TAR.

Les pharmacothérapies par les agonistes des opioïdes, la méthadone par exemple, ont prouvé leur efficacité dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes, améliorant globalement la santé et la stabilité psychosociale des utilisateurs de drogues injectables¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Les traitements de substitution pour la prise en charge des dépendances aux psychostimulants ont également donné des résultats encourageants^{145, 188}. Ces programmes ont l'avantage supplémentaire de permettre l'administration concomitante du TAR sous surveillance directe, ce qui contribue à garantir l'observance tout en autorisant une prise en charge rapide d'éventuels problèmes cliniques potentiellement graves, des interactions médicamenteuses par exemple.

Il est par conséquent recommandé, dans la mesure des possibilités, que les pays encouragent et soutiennent la mise en place de programmes intégrés de traitement sous surveillance directe pour la prise en charge conjointe de la pharmacodépendance et de l'infection à VIH chez les utilisateurs de drogues injectables. L'accès de cette population aux ARV et aux autres traitements de l'infection à VIH chez les utilisateurs de drogues injectables doit cependant s'appuyer exclusivement sur des critères cliniques ; la non-participation de ces personnes aux programmes de traitement de la pharmacodépendance ne doit pas être utilisée pour justifier leur exclusion du TAR.

2. Schémas thérapeutiques anti-VIH

Les traitements antirétroviraux ont évolué vers la mise au point de schémas thérapeutiques en prise quotidienne unique et leur standardisation sera bénéfique à l'ensemble de la population infectée par le VIH. Dans de nombreux pays les médecins prescrivent maintenant aux utilisateurs de drogues injectables ayant notamment des difficultés d'observance du traitement une association de ddI/3TC et de EFZ ou NVP en prise quotidienne unique. Des études complémentaires sont cependant nécessaires. EFZ sera évité chez les utilisatrices de drogues injectables en âge de procréer susceptibles d'avoir une grossesse et chez tous les utilisateurs atteints simultanément de troubles psychiatriques graves. Ces deux critères seront mis en balance avec le risque d'hépatotoxicité associé à NVP. Ce

risque peut être plus grand en présence d'hépatite chronique B et/ou C, très fréquente chez ces patients. Les planificateurs des programmes devront en tenir compte.

B. Interactions médicamenteuses et effets secondaires potentiels associés à l'usage de drogues injectables

Il est important de réduire au minimum toutes les interactions médicamenteuses et les effets secondaires des traitements anti-VIH. La survenue de complications risque de conduire à une interruption prématurée du traitement, en particulier si le patient n'est pas très convaincu de son utilité (chapitre XV, Tableau 10, Annexes 8 et 11).

Les interactions médicamenteuses possibles sont nombreuses entre les ARV et les opioïdes, notamment avec la méthadone. La diminution de la concentration plasmatique de la méthadone est particulièrement inquiétante, car elle risque d'entraîner des symptômes de sevrage aux opioïdes (en cas de co-administration avec ABC, NVP, EFZ, RTV et NFV) ; l'adaptation posologique de la méthadone peut alors être nécessaire. La co-administration des ARV et de la méthadone risque également d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des ARV (avec ZDV) ou de diminuer la biodisponibilité des ARV, comme on l'a observé avec ddI, se traduisant par des manifestations cliniques ; là encore il faut parfois modifier la posologie. Le maintien de concentrations plasmatiques au niveau thérapeutique est encore un sujet de recherche et n'est pas à prendre en considération en situation de ressources limitées.

Dans certains pays la buprénorphine est de plus en plus utilisée comme traitement de substitution dans la dépendance aux opioïdes. Cependant, ses interactions avec les traitements anti-VIH sont mal connues ou mal documentées et par conséquent une surveillance attentive s'impose jusqu'à ce que des informations complémentaires soient disponibles.

La rifampicine, souvent prescrite dans la prise en charge de la tuberculose, est un inducteur des enzymes hépatiques et entraîne un syndrome de sevrage aux opioïdes, en particulier chez les utilisateurs de drogues intraveineuses des programmes de substitution traités quotidiennement par la méthadone. La dose de méthadone doit alors être augmentée avant l'administration de la rifampicine et l'augmentation maintenue aussi longtemps que dure le traitement par la rifampicine, voire prolongée d'un mois après l'arrêt de la rifampicine.

Il importe également de ne pas méconnaître les propriétés analgésiques importantes des opioïdes, susceptibles de masquer les symptômes précoces des effets secondaires graves du traitement anti-VIH, neuropathie périphérique et pancréatite par exemple. Tous les symptômes rapportés par les utilisateurs de drogues intraveineuses évoquant de tels effets secondaires seront soigneusement évalués.

C. Infection à VIH chez les utilisateurs de drogues intraveineuses et santé publique

Quelle que soit la situation du pays, il est important que les utilisateurs de drogues intraveineuses atteints d'infection à VIH aient les moyens de prévenir la contamination de leurs partenaires sexuels et des autres groupes de toxicomanes IV. On ne négligera pas non plus le fait que, très souvent, les utilisateurs de drogues intraveineuses sont impliqués dans le commerce du sexe, et qu'il faut mettre l'accent sur le risque de transmission sexuelle du VIH. Quand les utilisateurs de drogues intraveineuses ont accès aux traitements anti-VIH, on évaluera en fonction des besoins l'intérêt de la fourniture de matériel d'injection stérile, de préservatifs et d'autres moyens de réduction de la transmission de l'infection à VIH.

XIV. OBSERVANCE DU TRAITEMENT

Il est bien connu que l'observance détermine le succès du traitement antirétroviral¹³. Le non-respect du traitement peut conduire à l'échec virologique, à l'apparition d'une résistance du virus au médicament, puis à l'échec immunologique et clinique^{90, 189-209}. L'observance du traitement est facilitée par l'utilisation de schémas thérapeutiques simplifiés et bien tolérés, comportant un nombre de comprimés aussi faible que possible, administrés en deux prises maximum par jour. Avant la mise en route du traitement, il est indispensable de conseiller le patient soigneusement, ce qui généralement demande un effort coordonné des médecins, des infirmières et des autres soignants. Le traitement antirétroviral ne doit pas être institué lors de la première visite. Il est capital de ménager une période d'éducation et de préparation pour maximiser l'observance, laquelle sera surveillée sans interruption une fois le traitement démarré. Dans les pays développés, il s'est avéré difficile de définir une méthode de surveillance de l'observance simple et efficace applicable à toutes les situations. L'évaluation par les médecins apparaît systématiquement comme la méthode la moins bonne. Le comptage des comprimés est utile au plan quantitatif mais est sujet à erreurs et à manipulations. En ambulatoire, les questionnaires renseignés par le patient et validés s'avèrent un outil de surveillance de l'observance particulièrement fiable et facile à mettre en place^{210, 211}.

Un outil unique n'est toutefois pas utilisable dans toutes les régions ni toutes les cultures, et chaque pays et/ou centre devra donc pour évaluer et surveiller l'observance mettre au point un questionnaire bref et culturellement approprié destiné au patient. Certains sites pourraient vouloir introduire le traitement sous surveillance directe (DOT) avec l'aide des soignants ou de la famille. Quand il existe un programme de traitement antituberculeux cette solution peut être envisagée bien que la durée illimitée du TAR pose la question de la pérennité de cette approche, dans la mesure où le traitement de la tuberculose a lui une durée limitée. Il conviendra d'évaluer des modèles innovants comme le recours au DOT pendant une période initiale d'entraînement des patients. Cependant, l'attention portée à l'observance ne doit pas se relâcher et son renforcement doit être constant tout au long du traitement antirétroviral, formant une composante essentielle du succès des programmes de traitement et devant faire partie intégrante des programmes spécifiques au pays.

XV. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

Pour évaluer l'efficacité d'une telle intervention et garantir son innocuité, il importe de procéder à une évaluation préalable et de surveiller sans interruption le TAR. En situation de ressources limitées, il faut donc choisir les tests de base indispensables. L'infection à VIH est présumée documentée par un test positif de recherche des anticorps anti-VIH chez tous les patients de 18 mois et plus (concernant l'enfant de moins de 18 mois consulter le chapitre XI).

A. Surveillance clinique

1. Evaluation clinique préalable

La détermination des antécédents médicaux avant la mise en route du traitement doit comporter les éléments suivants : caractéristiques démographiques essentielles, antécédents médicaux, y compris maladies importantes (tuberculose par exemple), hospitalisations, interventions chirurgicales, temps écoulé depuis le diagnostic de l'infection à VIH, prise actuelle de médicaments et symptômes. Chez la femme on tiendra compte d'une grossesse présente ou envisagée et de l'accès aux services de contraception.

L'examen physique de base doit porter sur les signes vitaux, la mesure du poids, la recherche d'une éventuelle anomalie oculaire (examen du fond d'œil si possible), l'oropharynx, les ganglions lymphatiques, les poumons, le cœur, l'abdomen, les extrémités, le système nerveux et l'appareil génital.

La préparation du patient au TAR sera l'occasion de passer en revue les bénéfices attendus et les effets secondaires potentiels du schéma thérapeutique choisi, les interactions médicamenteuses possibles (avec les contraceptifs oraux par exemple), la relation de partenariat entre le patient et le soignant, le risque d'engagement dans un traitement à vie, la nécessité absolue de ne jamais abandonner les pratiques sexuelles à moindre risque pour éviter la transmission du VIH, l'importance de l'observance dans le succès du traitement et la nécessité de signaler tout effet secondaire perçu des médicaments. Ce dernier point peut être vital, concernant par exemple les symptômes d'hypersensibilité vis-à-vis de ABC ou d'hépatotoxicité associée à NVP.

Le calendrier de la surveillance clinique pourra raisonnablement comporter une première visite de suivi un mois après la mise en route du traitement (visite qui peut également servir à évaluer et éventuellement à renforcer l'observance du traitement antirétroviral), puis au moins une visite tous les trois à quatre mois. Les visites mensuelles, qui peuvent être aussi l'occasion de fournir des médicaments, sont vivement conseillées car

elles sont favorables au renforcement de l'observance. A chacune d'elles, le patient sera questionné sur l'apparition de nouveaux symptômes susceptibles d'être liés à des effets secondaires médicamenteux, sur l'évolution de la maladie à VIH et sur toute manifestation intercurrente.

2. Surveillance clinique de la toxicité et de l'efficacité des médicaments ou des traitements antirétroviraux

Les patients seront informés des symptômes dus à la toxicité des ARV ainsi que de la nécessité de consulter et/ou d'interrompre si nécessaire le traitement en attendant de pouvoir consulter. Une description détaillée des différents syndromes et des effets indésirables spécifiques de chacun des antirétroviraux est donnée plus loin ainsi qu'au Tableau 10 et à l'Annexe 11.

Que la numération des CD4 soit ou non possible, l'évaluation clinique de l'efficacité du TAR est importante et utile. Les paramètres de base à considérer sont les suivants : perception par le patient de l'effet du traitement, évolution du poids corporel, modifications de la fréquence et/ou de la gravité des symptômes associés au VIH (fièvre, diarrhée, par exemple), manifestations physiques (candidose oropharyngée ou vulvovaginale) et signes de syndrome de reconstitution immunitaire ou de progression des pathologies liées au VIH.

B. Surveillance biologique

1. Surveillance biologique de base de la toxicité et de l'efficacité du traitement antirétroviral

Certaines analyses de laboratoire sont recommandées en tant qu'investigations minimales indispensables pour pouvoir s'engager sans risque dans le traitement antirétroviral. Ces tests doivent pouvoir être réalisés sur place ou par un laboratoire de référence local auquel on enverra les prélèvements, et qui devra alors renvoyer rapidement les résultats au clinicien demandeur. Ces tests sont indispensables pour pouvoir repérer d'éventuelles réactions toxiques et procéder aux modifications du schéma thérapeutique conformément aux protocoles locaux ; ils servent en outre en complément pour surveiller l'efficacité du TAR. Les tests seront réalisés avant sa mise en route, puis au cours du suivi, selon les indications. Les analyses de laboratoire strictement indispensables qui doivent être réalisées avant le début du TAR sont la recherche des anticorps anti-VIH (à partir de 18 mois) et un dosage de l'hémoglobine ou un hémocrite. Les tests de base doivent inclure en plus une numération – formule leucocytaire (pour pouvoir apprécier les effets secondaires sur le nombre de neutrophiles et le nombre total de lymphocytes), un dosage des transaminases sériques (aspartate aminotransférase ou alanine aminotransférase) pour évaluer la possibilité de co-infection par un virus de l'hépatite et surveiller l'hépatotoxicité, un dosage de la créatinine sérique et/ou de l'azote sanguin pour évaluer la fonction rénale avant traitement, une glycémie pour apprécier

le risque d'induction d'une insulino-résistance due aux IP et un test de grossesse chez les femmes. Une augmentation du nombre de lymphocytes totaux est un indicateur relativement satisfaisant, bien qu'imprécis, de la réponse immunitaire au TAR.

Si les ressources sont disponibles, on pourra en outre pratiquer avant mise en route du TAR et en routine un dosage de la bilirubinémie, de l'amylasémie et de la lipémie (triglycérides et cholestérol). L'OMS recommande que ces analyses soient possibles au niveau du district. D'autres tests peuvent être indiqués en cas de toxicité médicamenteuse ou d'aggravation clinique présumée.

2. Numération des lymphocytes CD4+

Le nombre de lymphocytes CD4+, ou leur pourcentage chez l'enfant, est l'un des critères les plus utiles et les plus fiables de décision thérapeutique chez un patient positif pour le VIH. Bien sûr, il est également très important dans l'évaluation de l'efficacité du TAR : une augmentation de plus de 100 CD4/mm³ au cours des 6-12 premiers mois est typique chez un patient n'ayant jamais été traité par les ARV qui respecte son traitement et est porteur d'un virus sensible. On observe même parfois des augmentations supérieures et une réponse persistante pendant plusieurs années quand l'inhibition du virus est maximale. L'évaluation de l'échec immunologique sous traitement est également possible. Chez l'adulte, une définition pratique de l'échec immunologique est le retour à une numération des CD4 identique à celle qui précédait le traitement ou une chute de plus de 30 % par rapport au maximum¹⁶.

La technique actuelle de mesure du nombre de CD4 est trop coûteuse et nécessite la cytométrie en flux, ce qui limite considérablement le nombre de laboratoires susceptibles de réaliser des numérations des CD4 quand les ressources sont limitées. Le besoin le plus pressant dans les pays en développement est l'accès pour tous à une méthode de numération des CD4 financièrement acceptable et utilisable localement. Le développement de méthodes de numération des CD4 est prioritaire et sera mené en parallèle avec l'amélioration massive prévue de l'accès aux TAR. L'OMS recommande que des méthodes simples et peu coûteuses de numération des CD4 soient disponibles aux niveaux central et provincial dans les pays à ressources limitées.

3. Concentration plasmatique de l'ARN du VIH (charge virale)

La concentration plasmatique de l'ARN du VIH est manifestement un bon indicateur de l'activité d'un schéma thérapeutique antirétroviral chez un patient donné ; la charge virale est mesurable dans certains contextes et sa généralisation sera utile quand la technique sera moins coûteuse et plus facile à réaliser. Peu disponible et coûteuse dans les pays à ressources limitées, la mesure de la charge virale ne figure toutefois pas parmi les recommandations comme outil d'évaluation pour la prise en charge du

traitement antirétroviral. La surveillance de la charge virale étant rarement possible, l'échec du traitement doit être évalué immunologiquement et cliniquement plutôt que virologiquement, démarche dont les conséquences ont déjà été envisagées. Comme pour la numération des CD4, il est absolument urgent de disposer de méthodes bon marché et faciles à mettre en œuvre pour mesurer la quantité de virus présente dans le plasma ou le sérum. De telles méthodes permettraient d'améliorer l'efficacité des programmes de TAR et les soins individuels. Pour ce qui est du futur proche, la mesure de la charge virale et les tests de résistance aux antiviraux seront probablement cantonnés au niveau central du système de santé.

C. Toxicité des antirétroviraux

84

Si grâce aux traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA) une réduction considérable de la mortalité et de la morbidité a pu être obtenue dans les pays industrialisés, ces traitements ne sont pas dépourvus de toxicité. Dans l'étude SHIVCS (Swiss HIV Cohort Study), 45 % des patients placés sous TAR puissant ont eu des effets secondaires se traduisant cliniquement et 27 % des effets secondaires ayant une traduction biologique considérée comme probablement ou à coup sûr attribuable au traitement ; cependant, seulement 9 % des effets secondaires cliniques et 16 % des effets secondaires biologiques étaient graves²¹². L'utilisation de médicaments ayant le même profil toxique sera si possible évitée. La toxicité affecte parfois l'observance des TAR puissants et risque par conséquent d'influer défavorablement sur l'efficacité globale du traitement. Avant de commencer le traitement, les patients seront informés lors d'une séance de conseil des effets secondaires potentiels des médicaments qu'ils reçoivent pour permettre d'améliorer l'observance du traitement et d'identifier précocement les effets toxiques graves. Certains effets toxiques sont passagers et régressent quand le traitement est poursuivi, tandis que d'autres sont potentiellement mortels et exigent un arrêt du médicament concerné.

Les INNTI et les IP (en particulier RTV, même à faible dose) interagissent avec le système enzymatique du cytochrome P450, ce qui entraîne soit une inhibition soit une induction de ces enzymes. La coadministration avec d'autres médicaments métabolisés par le système du cytochrome P450 peut augmenter ou diminuer la concentration plasmatique des INNTI et des IP administrés et/ou celle du médicament coadministré. Le résultat peut être une augmentation possible de la toxicité en raison de l'élévation de la concentration plasmatique des médicaments (ou de l'augmentation de son efficacité comme lorsqu'on utilise un schéma thérapeutique comportant des IP renforcés par RTV) ou un échec thérapeutique attribuable à la diminution de concentration plasmatique. Le soignant devra examiner attentivement les médicaments coadministrés et la nécessité de modifier la posologie (Annexe 8).

Certains effets toxiques sont propres à une famille thérapeutique et se retrouvent chez tous les médicaments de cette famille, d'autres sont au contraire

spécifiques d'un médicament. Les effets toxiques communs à une famille thérapeutique sont examinés ci-dessous et les effets spécifiques des médicaments sont discutés brièvement. La surveillance et la prise en charge des effets toxiques courants sont indiquées au Tableau 10 et à l'Annexe 11.

1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les effets toxiques rares mais graves susceptibles de se produire sous INTI sont les suivants : acidose lactique, stéatose hépatique, pancréatite, myopathie, myocardiopathie et neuropathie périphérique. Si certains effets ont été signalés avec tous les INTI (acidose lactique), d'autres surviennent de façon préférentielle avec certains inhibiteurs (aplasie médullaire associée à ZDV, neuropathie périphérique associée à d4T et ddI ; pancréatite associée à ddI et 3TC).

a. Toxicité spécifique de classe : acidose lactique/hépatotoxicité

Une hyperlactatémie asymptomatique peu importante a été observée chez 21 % des patients sous INTI mais n'a pas de valeur prédictive de l'acidose lactique ; l'hyperlactatémie symptomatique est moins fréquente et l'acidose lactique grave et la stéatose hépatique ne se développent que chez un très petit nombre de patients^{213, 214}. Si elle est rare, l'acidose lactique est cependant associée à un taux de létalité important (33-57 %). Les facteurs de risque sont notamment le fait d'être de sexe féminin, d'avoir un indice de Quételet élevé, d'utiliser les INTI depuis longtemps, éventuellement la présence d'une grossesse, un déficit acquis en riboflavine et en thiamine, et l'utilisation de d4T^{213, 214}. La symptomatologie initiale est variable ; le syndrome clinique prodromique peut comporter de la fatigue généralisée, de l'asthénie, des symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, hépatomégalie, anorexie, et/ou perte de poids brutale et inexpliquée), des symptômes respiratoires (tachypnée et dyspnée) ou des symptômes neurologiques (déficit moteur notamment). Parmi les anomalies biologiques, on note : une hyperlactatémie, des troubles électrolytiques, une augmentation des aminotransférases, de la créatine phosphokinase (CPK), de la lactate déshydrogénase, de la lipase et de l'amylase. L'examen anatomopathologique du foie révèle une stéatose microvésiculaire. Le délai d'apparition de ces effets est variable et ils ont pu être observés un mois et jusqu'à 20 mois après le début du traitement²¹³. Devant de tels symptômes le TAR doit être interrompu, à défaut de quoi la toxicité peut évoluer vers une acidose lactique sévère et une insuffisance respiratoire. Après arrêt du TAR, les symptômes associés à l'acidose lactique persistent parfois et peuvent même s'aggraver. Le traitement est essentiellement symptomatique (perfusion, administration de bicarbonate et aide respiratoire) ; certaines observations non contrôlées font état d'une amélioration avec l'administration de riboflavine et/ou de thiamine. Après résolution des symptômes, les schémas thérapeutiques susceptibles d'être envisagés pour reprendre le TAR comportent un IP associé à un INNTI et

éventuellement, soit ABC, soit TDF. Il ne faut pas utiliser d'autres INTI (ZDV, ddI, 3TC, d4T) après un épisode d'acidose lactique symptomatique. La surveillance systématique de la lactatémie chez les patients asymptomatiques n'est pas recommandée en routine.

L'hépatotoxicité, manifestée par une augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques et s'accompagnant d'une bilirubinémie normale, s'observe chez 5-15 % des patients sous INTI. L'hépatite est plus rare, survenant chez moins de 1 % des patients, et a été rapportée avec tous les INTI à l'exception de 3TC et de ABC²¹⁵. L'hépatotoxicité associée aux INTI accompagnée de stéatose hépatique n'est généralement pas observée avant plus de six mois de traitement.

b. Abacavir : hypersensibilité

Environ 3-5 % des adultes et des enfants recevant ABC font une réaction d'hypersensibilité menaçant le pronostic vital²¹⁶. Les manifestations évocatrices d'un tel diagnostic sont les suivantes : atteinte généralisée entraînant une constellation de symptômes, début brutal avec aggravation des symptômes à chaque prise de ABC, survenue dans les premières semaines suivant le début de la prise de ABC (les réactions peuvent cependant survenir à tout moment au cours du traitement)²¹⁷. Parmi les symptômes, on note : fièvre, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales), mauvais état général, fatigue et/ou symptômes respiratoires (pharyngite, toux ou dyspnée). Si ces symptômes sont aussi ceux de maladies infectieuses fréquentes, la concordance entre des symptômes respiratoires à début brutal et des symptômes digestifs également à début brutal après démarrage du traitement par ABC est plus représentative d'une réaction d'hypersensibilité que d'une maladie telle que la grippe ou une rotavirose, lesquelles ne portent atteinte en général qu'aux organes d'un seul appareil, respiratoire ou digestif. On note également d'autres symptômes : arthralgie, myalgie, céphalées, œdème et paresthésies. Les manifestations physiques peuvent inclure adénopathie, ulcération des muqueuses et éruption cutanée maculopapulaire ou de type urticaire. Le rash est souvent cliniquement peu impressionnant et ne survient que chez environ 70 % des cas ; la fièvre peut aussi être absente, même si 98 % des cas ont de la fièvre et/ou une éruption²¹⁷. Parmi les anomalies biologiques, on trouve une élévation des enzymes hépatiques, de la créatine phosphokinase (CPK), et de la créatinine, ainsi qu'une thrombopénie. Plus de 93 % des réactions d'hypersensibilité surviennent dans les six premières semaines du traitement, avec un délai médian de 8 jours entre le début du traitement et le début de la réaction. Devant une telle constellation de symptômes, il sera conseillé aux patients de consulter dès que possible, et le traitement par ABC sera interrompu immédiatement en cas de réaction d'hypersensibilité présumée. Le traitement est asymptomatique et consiste en réhydratation par voie intraveineuse. La réaction régresse en général après arrêt du traitement, même si les symptômes peuvent s'aggraver dans les un ou deux jours suivants. ABC ne devra jamais être administré de nouveau, une hypotension, une insuffisance rénale et

respiratoire et le décès ayant été observés dans les heures suivant la réadministration. Une sensibilité génétique aux réactions d'hypersensibilité vis-à-vis de ABC a été décrite dans une cohorte en Australie, avec une augmentation de la probabilité de réaction chez les sujets porteurs des allèles HLA-B5701, HLA-DR7 et HLA-DQ3²¹⁸. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour évaluer un éventuel lien génétique avec l'hypersensibilité à ABC dans des populations d'origine ethnique diverse, celles en particulier des pays aux ressources limitées.

c. Didanosine

Les symptômes les plus fréquemment associés à la prise de ddI sont : diarrhée, nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales, avec une incidence de 5-18 %²¹⁹. Les effets secondaires les plus graves sont la neuropathie périphérique et la pancréatite. La première a été signalée chez 6-15 % des patients recevant les doses actuellement recommandées ; le risque peut être supérieur quand le patient est traité par d'autres médicaments neurotoxiques, d4T notamment. Parmi les symptômes, on note des douleurs, fourmillements ou engourdissement des mains ou des pieds. La perte de la sensibilité distale, une myasthénie bénigne et une aréflexie sont aussi possibles. Les symptômes régressent en général dans les 2-3 semaines qui suivent l'arrêt du médicament. Une pancréatite a été rapportée chez 1-7 % des patients traités avec la dose de ddI actuellement recommandée ; une pancréatite fatale est signalée chez environ 1 % des patients traités par ddI. Les symptômes cliniques sont : nausées, vomissements et douleurs abdominales, accompagnés d'une élévation dans le sérum de l'amylase ou de la lipase pancréatiques. L'incidence est liée à la dose et augmente en cas d'antécédents de pancréatite, d'alcoolisme, d'obésité morbide, d'hypertriglycéridémie, de calculs biliaires, ou de traitement par d'autres médicaments connus pour provoquer une pancréatite (pentamidine, par exemple). Le traitement par la didanosine doit être suspendu en cas de pancréatite clinique présumée, et interrompu définitivement en cas de pancréatite confirmée. L'élévation légère et asymptomatique des enzymes pancréatiques peut cependant et souvent être traitée sans arrêt du médicament.

d. Lamivudine

La lamivudine est généralement bien tolérée. Des céphalées, une fatigue et des troubles digestifs ont été signalés. Les effets toxiques graves les plus importants sont la pancréatite, essentiellement chez l'enfant atteint de maladie à un stade avancé qui reçoit le traitement et la neuropathie périphérique. Neutropénie et hépatotoxicité ont rarement été signalées.

e. Stavudine

L'effet toxique majeur associé à d4T est la neuropathie périphérique ; celle-ci dépend à la fois de la dose et de la durée du traitement, et est plus fréquente lorsque la maladie à VIH est à un stade avancé et que le traitement comporte d'autres médicaments neurotoxiques, ddI notamment ²²⁰. Les

symptômes régressent en général dans les 2 à 3 semaines qui suivent l'arrêt de d4T. d4T peut être associée à des événements plus fréquents que d'autres INTI : élévation des transaminases hépatiques/hépatite, lipodystrophie, pancréatite (en particulier si d4T est administrée avec ddI ou l'hydroxyurée) et acidose lactique^{69, 213, 221}. Des cas rares de déficit neuromusculaire ascendants, insuffisance respiratoire et décès compris comparables au syndrome de Guillain-Barré, ont été signalés chez des patients sous d4T. La plupart avaient une acidose lactique ou une hyperlactatémie concomitante. Devant un déficit moteur chez un patient traité par d4T, le médicament doit être interrompu, et l'arrêt définitif de d4T sera envisagé en cas d'acidose lactique confirmée.

f. Zidovudine

Les effets toxiques les plus fréquemment associés à ZDV sont hématologiques : anémie macrocytaire grave et/ou granulopénie chez plus de 5-10 % des patients. L'hématotoxicité est fonction de la dose et est plus fréquente lorsque la maladie à VIH est avancée ou que le patient reçoit en même temps des médicaments entraînant une aplasie médullaire tels que ganciclovir, pyriméthamine ou hydroxyurée. Avant d'interrompre le traitement, on tentera un traitement symptomatique (y compris transfusion) ou une réduction temporaire de la dose de ZDV. Le traitement par l'érythropoïétine n'est pas envisageable dans les pays en développement en raison de son coût. ZDV a également été associée à une myopathie réversible chez environ 17 % des patients²¹⁵, avec un tableau de myalgie, déficit proximal, émaciation accompagnée d'augmentation de la créatine phosphokinase et myocardiopathie. Fatigue, céphalées et nausées s'observent chez 5-10 % des patients mais sont souvent transitoires, même si le traitement est maintenu. Une coloration anormale des ongles a été signalée.

2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

a. Toxicité spécifique de classe : éruptions cutanées et hépatite

Les éruptions cutanées et l'hépatotoxicité sont parmi les effets toxiques graves signalés avec tous les INNTI. Toutefois, une réaction d'hypersensibilité accompagnée d'éruption cutanée (y compris un syndrome de Stevens-Johnson) n'a été décrite qu'avec NVP et il ne semble pas y avoir de réaction croisée entraînant une éruption cutanée entre EFZ et NVP. EFZ peut par conséquent être considéré comme un médicament substituable à NVP en cas d'éruption cutanée modérée sans atteinte des muqueuses ni symptômes généraux. La plupart des cliniciens renonceront cependant à prescrire un autre INNTI chez un patient qui a fait des réactions cutanées graves à NVP, et se tourneront plutôt vers un schéma thérapeutique faisant appel à d'autres familles. L'hépatite, parfois fatale, bien que rarement, a été signalée avec tous les INNTI. L'analyse des données tirées de plusieurs études (*AIDS Clinical Trials Group*) n'a pas observé de

variation de fréquence des élévations de grade 3 ou 4 des transaminases chez des sujets traités par NVP ou EFZ. D'autres études ont au contraire évoqué une fréquence supérieure avec NVP²²². L'éruption cutanée n'étant pas due à une réaction croisée entre NVP et EFZ, on peut penser que si des signes d'hépatotoxicité grave surviennent pendant le traitement par NVP, le risque d'hépatotoxicité avec EFZ ne sera pas supérieur à ce qu'il est normalement avec ce médicament.

b. Efavirenz : atteintes du système nerveux central et tératogénicité

Des effets indésirables sur le système nerveux central ont été signalés chez 30-50 % des patients traités par EFZ, avec un tableau comportant altérations sensorielles, notamment vertiges, céphalées, insomnies, dépression, diminution de la concentration, agitation, rêves impressionnants/cauchemars et somnolence. Moins de 2 % des patients sous EFZ peuvent avoir des symptômes psychiatriques graves, notamment dépression sévère, idées délirantes, épisodes maniaques ou idées suicidaires, essentiellement chez les personnes ayant des antécédents de maladie mentale ou de toxicomanie. Le patient placé sous EFZ doit savoir que de tels effets sont possibles. L'administration de EFZ au coucher pendant les 2 à 4 premières semaines du traitement chez les patients ayant des symptômes indésirables persistants permet d'améliorer la tolérance. Le fractionnement de la dose ne permet de diminuer ni l'incidence ni la gravité de cet effet secondaire. EFZ a été associé à des anomalies congénitales importantes du SNC chez les primates exposés *in utero* à EFZ, pour des niveaux d'exposition comparables à l'exposition humaine, et il existe une observation de myéloméningocèle chez un nourrisson exposé *in utero* à EFZ. Chez la femme traitée par EFZ, il faut éviter une grossesse, et l'administration de EFZ sera proscrite particulièrement pendant le premier trimestre (voir chapitre X).

c. Névirapine : éruptions cutanées graves et hépatite

Les éruptions cutanées et l'hépatotoxicité sont des effets toxiques majeurs particulièrement préoccupants de NVP. L'éruption associée à NVP apparaît chez environ 17 % des patients, elle est grave chez 6-8 % d'entre eux, à savoir de grade 3 ou 4, et impose alors l'arrêt du traitement²²³. Elle survient généralement au cours des deux à quatre premières semaines du traitement et ne débute que rarement après huit semaines. D'après certaines observations, l'éruption serait plus fréquente chez les femmes ou les personnes d'origine asiatique.²²⁴⁻²²⁶ L'éruption est habituellement érythémateuse, de type maculopapuleuse, confluente, localisée particulièrement au tronc et aux bras, parfois prurigineuse et accompagnée ou non de fièvre. Un syndrome de Stevens-Johnson mettant en danger le pronostic vital, ou un syndrome de Lyell, a été signalé chez près de 0,3 % des sujets infectés traités par NVP. Une réaction d'hypersensibilité, comportant un tableau généralisé de fièvre, myalgies, arthralgies, hépatite et éosinophilie précède parfois l'éruption ou peut l'accompagner. Si

l'éruption est de type bénin ou modéré (érythème ou éruption maculopapuleuse avec ou sans prurit, ou desquamation sèche sans symptômes ou signes généraux, ni lésions des muqueuses), on peut poursuivre l'administration de NVP avec prudence tout en surveillant attentivement l'évolution de l'éruption ; on peut aussi remplacer NVP par EFZ. Si une éruption bénigne à modérée survient au cours des deux premières semaines, à savoir pendant la période initiale de traitement par NVP au cours de laquelle la posologie est divisée par deux, le traitement sera interrompu jusqu'à résolution de l'éruption puis réinstauré à la posologie du début de la phase initiale. Le traitement par NVP sera définitivement interrompu en cas d'éruption cutanée sévère, d'apparition de toxidermie bulleuse ou de lésions en cocarde, ou encore d'atteinte des muqueuses ou de symptômes évocateurs d'hypersensibilité. En cas de réadministration à ces patients, le début de l'éruption risque d'être plus brutal, la gravité augmentée ou la réaction fatale. Devant des réactions sévères, les INNTI doivent être évités. Après arrêt du médicament, les réactions peuvent s'aggraver temporairement. L'utilisation des corticoïdes ne permet pas de prévenir les réactions d'hypersensibilité vis-à-vis de NVP²¹⁵.

L'hépatotoxicité est possible en l'absence d'éruption cutanée et de syndrome d'hypersensibilité. L'incidence rapportée de l'augmentation des transaminases sériques sous traitement au long cours par NVP est voisine de 13-17 % ; une hépatite grave a été signalée chez 1-9 % des patients²²⁷⁻²³⁰. Si l'hépatotoxicité survient le plus souvent dans les 12 premières semaines du traitement, on signale son apparition chez un tiers des cas après 12 semaines ou plus de traitement par NVP. Les symptômes d'hépatite sont parfois non spécifiques, fatigue, mauvais état général, anorexie, nausées et ictère. L'hépatite peut être associée à une réaction d'hypersensibilité avec éruption cutanée, éosinophilie et symptômes généraux²³¹. Il est rare que l'hépatotoxicité entraîne une insuffisance hépatique et le décès. Un risque augmenté d'hépatotoxicité avec NVP a été signalé chez les patients ayant des transaminases sériques élevées avant le traitement ou des antécédents d'alcoolisme, chez les patients âgés et les femmes et chez les patients ayant une co-infection par un virus de l'hépatite B ou C ou une numération des CD4 élevée; on peut donc penser que la toxicité pourrait avoir une composante immunitaire^{227-230, 232}. NVP doit être définitivement arrêté en cas d'hépatite associée à cet antirétroviral.

3. *Inhibiteurs de protéase*

Les effets toxiques peu fréquents mais graves susceptibles de survenir avec n'importe lequel des inhibiteurs de protéase sont les suivants : insulino-résistance, diabète, hyperlipidémie, lipodystrophie, augmentation des épisodes hémorragiques chez les hémophiles, hépatite et anomalies osseuses. Des effets secondaires particuliers sont cependant associés avec une plus grande incidence à certains IP (RTV et hyperlipidémie par

exemple)²³³. D'autres effets toxiques sont spécifiques d'un IP particulier, néphrolithiase avec IDV par exemple.

a. Toxicité spécifique de classe : insulino-résistance/diabète

L'insulino-résistance s'observe chez jusqu'à 40 % des patients traités par les IP et des cas d'hyperglycémie, de diabète sucré *de novo*, d'acidocétose diabétique et de déséquilibre d'un diabète sucré préexistant ont aussi été rapportés^{234, 235}. L'hyperglycémie a été signalée chez 3-17 % des patients sous IP ; le délai médian de survenue est de 60 jours après début du traitement, avec des extrêmes de 2 et 390 jours ; chez environ 1 % de ces patients apparaissent des manifestations cliniques de diabète. Les patients placés sous IP seront informés des signes d'alerte de l'hyperglycémie, tels que polydipsie, polyurie et polyphagie. L'hyperglycémie régresse chez certains mais pas chez tous les patients après arrêt du traitement. En l'absence de diabète sévère, la plupart des experts estiment cependant qu'il faut poursuivre le TAHA, avec un traitement de soutien (hypoglycémifiants oraux ou insuline).

b. Toxicité spécifique de classe : hyperlipidémie

L'élévation des triglycérides et/ou du cholestérol a été associée à tous les IP, même si l'augmentation tend à être supérieure avec RTV²³⁵. On ignore s'il existe une association entre l'élévation de ces paramètres et l'augmentation possible du risque d'événements liés à l'hyperlipidémie observée chez les patients sans infection à VIH, maladies cardio-vasculaires ou pancréatiques, par exemple. La plupart des experts poursuivent les IP chez les patients atteints d'hyperlipémie légère à modérément grave (triglycérides inférieurs à 750-1000 mg/dl ou cholestérol LDL inférieur à 160 mg/dl). Les anomalies lipidiques ont régressé chez certains patients après arrêt du traitement et passage à un schéma thérapeutique antirétroviral puissant basé sur les INNTI ou les INTI²³⁶.

c. Toxicité spécifique de classe : lipodystrophie

Une redistribution de la masse grasse (lipodystrophie) a été signalée chez 80 % des patients sous IP. Ces anomalies ont également été décrites au cours du traitement par les INTI (en particulier les schémas thérapeutiques comportant d4T)^{69, 237, 238}. Ces modifications sont progressives et n'apparaissent généralement pas avant plusieurs mois. Cliniquement, on observe : obésité centrale, perte de graisse périphérique sous-cutanée et lipomes, accumulation de graisse viscérale, accumulation de graisse rétro-cervicale («cou de taureau»), émaciation des extrémités avec saillie des veines, amaigrissement du visage et hypertrophie mammaire. L'accumulation de graisse abdominale paraît associée préférentiellement aux IP et la diminution de graisse périphérique aux INTI ; l'observation n'est toutefois pas confirmée. L'hyperlipidémie et l'insulino-résistance sont fréquemment mais pas toujours associées à la lipodystrophie. Les

stratégies thérapeutiques sont notamment le changement de famille thérapeutique et la pratique de l'exercice. Les altérations corporelles risquent de ne pas être réversibles ou seulement très lentement après l'arrêt du ou des antirétroviraux en cause. Des traitements spécifiques sont en cours d'investigation.

d. Toxicité spécifique de classe : augmentation des épisodes hémorragiques chez les hémophiles

Une augmentation des épisodes hémorragiques spontanés a été signalée chez les hémophiles de type A et B traités par les inhibiteurs de protéase, avec des hématomes cutanés et des hémarthroses ; des saignements plus graves, digestifs ou intra-crâniens, ont rarement été notifiés. Le temps médian séparant la mise en route des IP et la survenue des épisodes hémorragiques est de 22 jours. Traités par des facteurs de coagulation, certains patients ont pu poursuivre le TAR.

e. Toxicité spécifique de classe : hépatite

Les inhibiteurs de protéase provoquent des hépatites par un mécanisme inconnu. La fréquence des effets hépatotoxiques graves signalés augmente quand le schéma thérapeutique contient RTV. Une augmentation des transaminases hépatiques associées aux IP est possible à n'importe quel moment du traitement. Les facteurs de risque sont notamment : co-infection par les virus de l'hépatite B ou C, absorption d'alcool, enzymes hépatiques élevées avant le traitement, utilisation d'agents hépatotoxiques et de d4T^{239, 240}.

f. Toxicité spécifique de classe : anomalies osseuses

Ostéopénie, ostéoporose et nécrose avasculaire, généralement de la tête fémorale ou humérale, ont été signalées chez l'adulte et l'enfant placés sous TAHA comportant des IP²⁴¹⁻²⁴³. L'association entre ces observations et les TAR puissants n'a pas été définitivement démontrée ; le risque semble toutefois plus élevé sous IP que lorsque le schéma thérapeutique ne contient pas d'inhibiteur de protéase.

g. Indinavir : néphrolithiase/hyperbilirubinémie indirecte

L'effet indésirable le plus grave chez l'adulte et l'enfant est la néphrolithiase, observée chez environ 9 % des patients ; elle est parfois plus fréquente chez l'enfant (selon une étude, 13 % ont fait une hématurie), probablement en raison de la difficulté de maintenir une hydratation satisfaisante dans la population pédiatrique²⁴⁴. Des anomalies passagères de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë et une néphrite interstitielle ont été observées chez certains patients atteints de néphrolithiase. Devant des signes ou des symptômes de douleurs lombaires, avec ou sans hématurie, on envisagera l'interruption du traitement pendant

1-3 jours au cours de l'épisode aigu. La récurrence après réadministration de l'IDV ne s'observe que chez 50 % des patients²¹⁵. Il est indispensable de maintenir un apport hydrique satisfaisant du patient sous IDV; on lui conseillera de boire au moins 1,5 litres d'eau par jour, plus s'il fait chaud²¹⁵. Une hyperbilirubinémie indirecte asymptomatique s'observe chez environ 10 % des patients sous IDV ; dans la plupart des cas, l'élévation maximale de la bilirubine survient après une à plusieurs semaines de traitement ; les effets cliniques indésirables tels que ictère et élévation des transaminases sériques n'ont été signalés que rarement. L'indinavir est le seul IP à avoir des effets secondaires comparables à ceux des rétinoïdes, notamment alopecie, sécheresse cutanée, sécheresse des lèvres et ongles incarnés. Environ 3 % des patients sous IDV ont un risque de reflux œsophagien.

h. Lopinavir/ritonavir

Les effets secondaires les plus fréquents de l'association LPV/r sont : diarrhée, asthénie et augmentation des triglycérides et du cholestérol (laquelle peut être attribuée à la composante RTV de l'association). Des cas de pancréatite ont été signalés chez l'adulte, peut-être secondaires au taux élevé de triglycérides, facteur de risque de pancréatite.

i. Nelfinavir

NFV est un antirétroviral relativement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents sont : diarrhée, douleurs abdominales, flatulences et éruptions cutanées. Le patient sera informé que la diarrhée est particulièrement fréquente au début du traitement et qu'habituellement, mais pas toujours, elle régresse spontanément en quelques jours ou quelques semaines.

j. Saquinavir

SQV est bien toléré. L'effet toxique majeur consiste en troubles digestifs bénins tels que nausées, diarrhée et douleurs abdominales, ainsi que des céphalées et une élévation réversible des transaminases hépatiques. Nausées et diarrhée sont plus fréquentes avec les capsules qu'avec les gélules.

Tableau 10. Effets indésirables graves des antirétroviraux imposant l'arrêt du médicament : signes et symptômes cliniques, surveillance et prise en charge

Effet indésirable	Médicament(s) présumé(s) responsable(s)
Hépatite aiguë	Névirapine (NVP) ; éfavirenz (EFZ) moins fréquemment ; plus rare avec zidovudine (ZDV), didanosine (ddl), stavudine (d4T) (<1 %) ; parmi les inhibiteurs de protéase particulièrement fréquents avec ritonavir (RTV)
Pancréatite aiguë	ddl, d4T ; lamivudine (3TC) (rare)
Acidose lactique	Tous les analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
Réaction d'hypersensibilité	Abacavir (ABC), névirapine (NVP)

Signes/symptômes cliniques	Prise en charge
Ictère, hépatomégalie, troubles digestifs, fatigue, anorexie ; l'hépatite associée à NVP peut avoir une composante due à une réaction d'hypersensibilité (toxidermie, symptômes généraux, éosinophilie).	Surveiller si possible les transaminases sériques et la bilirubinémie. L'ensemble du TAR doit être interrompu jusqu'à résolution des symptômes. NVP doit être interrompue définitivement.
Nausées, vomissements et douleurs abdominales.	Surveiller si possible les indicateurs de la fonction pancréatique, amylasémie et lipasémie. L'ensemble du TAR doit être interrompu jusqu'à résolution des symptômes. Remettre en route un TAR en utilisant d'autres INTI, de préférence dépourvus de toxicité pancréatique (ZDV et ABC, par exemple).
Les symptômes inauguraux sont variables : le tableau prodromique peut comporter fatigue généralisée et asthénie, symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, hépatomégalie, anorexie, et/ou perte de poids brutale et inexpliquée), symptômes respiratoires (tachypnée et dyspnée) ou symptômes neurologiques (déficit moteur).	Interrompre l'ensemble du TAR ; les symptômes sont susceptibles de se maintenir ou de s'aggraver à l'arrêt du TAR. Traitement de soutien. On pourra envisager de réinstaurer un TAR comportant un IP associé à un INNTI et éventuellement à ABC, ou à TDF.
<p>ABC : constellation de symptômes à début brutal, notamment, fièvre, fatigue, myalgies, nausées/vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, pharyngite, toux, dyspnée (avec ou sans éruption). Si ces symptômes sont communs avec ceux de maladies infectieuses fréquentes, l'association de symptômes respiratoires et digestifs à début brutal après mise en route du traitement par ABC est particulièrement caractéristique d'une réaction d'hypersensibilité.</p> <p>NVP : symptômes généraux avec fièvre, myalgies, arthralgies, hépatite, éosinophilie, avec ou sans éruption.</p>	Interrompre l'ensemble du TAR jusqu'à résolution des symptômes. La poursuite de l'administration aggrave progressivement la réaction qui peut être fatale. Administrer un traitement de soutien. Ne pas réadministrer ABC (ou NVP), des réactions anaphylactiques et des décès ayant été signalés. Une fois les symptômes résolus, réinstaurer un TAR en utilisant d'autres INTI si la réaction est associée à ABC, ou un schéma thérapeutique utilisant des IP ou des INTI si la réaction est associée à NVP.

Effet indésirable	Médicament(s) présumé(s) responsable(s)
Eruption cutanée grave/syndrome de Stevens-Johnson	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : névirapine (NVP), éfavirenz (EFZ)
Neuropathie périphérique grave	ddl, d4T, 3TC

Signes/symptômes cliniques	Prise en charge
<p>L'éruption apparaît en général pendant les deux à quatre premières semaines du traitement. L'éruption est généralement de type érythémateuse, maculopapuleuse, confluente, située essentiellement sur le tronc et les bras ; elle peut être prurigineuse et accompagnée ou non de fièvre. Un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell menaçant le pronostic vital a été rapporté chez environ 0,3 % des sujets infectés traités par NVP.</p>	<p>Interrompre tous les ARV jusqu'à résolution des symptômes. Interrompre définitivement NVP en cas d'éruption cutanée accompagnée de symptômes généraux tels que fièvre, éruption grave accompagnée de lésions des muqueuses ou urticaire, ou syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell. Une fois les symptômes résolus, changer de TAR et utiliser une autre famille thérapeutique (trois INTI, par exemple, ou deux INTI et un IP). Si l'éruption est modérée (non grave) et sans atteinte des muqueuses ni symptômes généraux, on peut envisager un changement d'INNTI (remplacer NVP par EFV par exemple) après résolution de l'éruption.</p>
<p>Douleurs, fourmillements, engourdissement des mains ou des pieds ; perte sensorielle distale, myasthénie bénigne et aréflexie.</p>	<p>Interrompre l'INTI présumé responsable et remplacer par un autre INTI dépourvu de neurotoxicité (ZDV et ABC par exemple). La résolution des symptômes est en général obtenue en deux à trois semaines.</p>

ANNEXE 1. SYSTÈME OMS DE CLASSIFICATION DE LA MALADIE À VIH CHEZ L'ADULTE ET L'AD

98

Stade clinique I

1. Asymptomatique
2. Adénopathie généralisée persistante

Grade 1 de l'échelle d'activité : asymptomatique, activité normale

Stade clinique II

3. Perte de poids <10 % du poids corporel
4. Atteintes cutanéomuqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, onychomycose, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire)
5. Infection herpétique au cours des cinq dernières années
6. Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne)

Et/ou grade 2 de l'échelle d'activité : symptomatique, activité normale

Stade clinique III

7. Perte de poids >10 % du poids corporel
8. Diarrhée chronique inexplicquée >1 mois
9. Fièvre prolongée inexplicquée (intermittente ou permanente) >1 mois
10. Candidose buccale (muguet)
11. Leucoplasie chevelue de la langue
12. Tuberculose pulmonaire au cours de l'année passée
13. Infections bactériennes graves (à savoir pneumonie, pyomyosite)

Et/ou grade 3 de l'échelle d'activité : alitement <50 % de la journée au cours du dernier mois

DES STADES DE L'INFECTION ET OLESCENT

Stade clinique IV

14. Syndrome cachectique du SIDA, selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention^a
15. Pneumopathie à *Pneumocystis carinii*
16. Toxoplasmose cérébrale
17. Cryptosporidiose accompagnée de diarrhée >1 mois
18. Cryptococcose extrapulmonaire
19. Cytomégalovirose avec atteinte organique autre que hépatique, splénique ou ganglionnaire
20. Infection herpétique, cutanéomuqueuse >1 mois, ou viscérale quelle que soit sa durée
21. Leucoencéphalopathie multifocale progressive
22. Toute mycose endémique généralisée (telle que histoplasmoses, coccidioidomycose)
23. Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons
24. Mycobactériose atypique généralisée
25. Septicémie à *Salmonella* non typhoïdique
26. Tuberculose extrapulmonaire
27. Lymphome
28. Sarcome de Kaposi
29. Encéphalopathie à VIH, selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention.^b

Et/ou grade 4 de l'échelle d'activité : alitement >50 % de la journée au cours du dernier mois

Remarques : Diagnostic définitif ou pré-somptif acceptables.

^a Syndrome cachectique du SIDA : perte de poids >10 % du poids corporel, plus diarrhée chronique (>1 mois) ou asthénie chronique inexplicables et fièvre prolongée inexplicée (>1 mois).

^b Encéphalopathie du VIH : l'examen clinique révèle un dysfonctionnement cognitif et/ou moteur perturbant les activités de la vie quotidienne, évoluant depuis plusieurs semaines à plusieurs mois, en l'absence de maladie ou d'infection concomitante autre que l'infection à VIH susceptible de rendre compte des observations.

ANNEXE 2. SYSTÈME OMS DE CLASSIFICATION DES STADES DE L'INFECTION ET DE LA MALADIE À VIH CHEZ L'ENFANT

100

Stade clinique I

1. Asymptomatique
2. Adénopathie généralisée

Stade clinique II

3. Diarrhée chronique inexplicquée
4. Candidose grave persistante ou récurrente après la période néonatale
5. Perte de poids ou retard de développement
6. Fièvre persistante
7. Infections bactériennes graves récurrentes

Stade clinique III

8. Infections opportunistes définissant le SIDA
9. Retard de développement important
10. Encéphalopathie progressive
11. Tumeurs
12. Septicémie récurrente ou méningite

Schémas thérapeutiques basés sur les INNTI

ZDV/3TC/EFZ °

d4T/3TC/EFZ °

d4T/ddI/EFZ °

ZDV/ddI/EFZ °

ZDV/3TC/NVP

d4T/3TC/NVP

d4T/ddI/NVP

ZDV/ddI/NVP

ANNEXE 3. CARACTÉRISTIQUES DES TRAITEMENTS BASÉS SUR LES INNTI

Activité ^a	Prise facilitée (petit nombre de comprimés)	Conservation au réfrigérateur	Résistance précoce prévue	Famille thérapeutique épargnée ^b	Peu d'interactions médicamenteuses
++++	+++	Non	M184V +/-ou INNTI	IP	++
++++	++	Non	M184V +/-ou INNTI	IP	++
++++	++	Non	M184V +/-ou INNTI	IP	++
++++	++	Non	INNTI	IP	++
++++	+++	Non	INNTI	IP	++
++++	++	Non	M184V +/-ou INNTI	IP	++
++++	++	Non	M184V +/-ou INNTI	IP	++
++++	++	Non	INNTI	IP	

^a +++++ = particulièrement favorable ; + = très peu favorable ou informations manquantes ; - = contre-indiqué ou risques susceptibles de dépasser les bénéfices.

^c EFZ ne doit pas être employé chez la femme enceinte ou chez laquelle une contraception efficace n'est pas garantie (voir texte).

^b En cas de recours nécessaire à un autre traitement si échec thérapeutique.

ANNEXE 4. CARACTÉRISTIQUES DES TRITHÉ

Trithérapies basées sur les INTI	Activité^a	Prise facilitée (petit nombre de comprimés)	Conservation en réfrigérateur
ZDV/3TC/ABC	++++	++++	Non
d4T/3TC/ABC	++++	+++	Non
d4T/ddI/ABC	++++	+++	Non
ZDV/ddI/ABC	++++	+++	Non

^a +++++ = particulièrement favorable ; + = très peu favorable ou informations manquantes ; - = contre-indiqué ou risques susceptibles de dépasser les bénéfices.

^c MAN = Mutation conférant une résistance aux analogues nucléosidiques.

^b En cas de recours nécessaire à un autre traitement si échec thérapeutique.

RAPIES BASÉES SUR LES INTI

Profil de la résistance précoce prévue	Famille thérapeutique épargnée^b	Peu d'interactions médicamenteuses
M184V	IP et INNTI	++++
M184V	IP et INNTI	++++
M184V +/-ou MAN ^c	IP et INNTI	++++
M184V +/-ou MAN	IP et INNTI	++++

ANNEXE 5. CARACTÉRISTIQUES DES TRAITEMENTS

Schémas thérapeutiques basés sur les IP	Activité ^a	Prise facilitée (petit nombre de comprimés)	Conservation au réfrigérateur ^b
ZDV/3TC/NFV	+++	++	Non
d4T/3TC/NFV	+++	++	Non
d4T/ddI/NFV	+++	++	Non
ZDV/ddI/NFV	+++	++	Non
ZDV/3TC/IDV/r	++++	++	Oui
d4T/3TC/IDV/r	++++	++	Oui
d4T/ddI/IDV/r	++++	++	Oui
ZDV/ddI/IDV/r	++++	++	Oui
ZDV/3TC//LPV/r	++++	++	Oui
d4T/3TC/LPV/r	++++	++	Oui
d4T/ddI/LPV/r	++++	++	Oui
ZDV/ddI/LPV/r	++++	++	Oui
ZDV/3TC/SQV/r ^e	++++	++	Oui
d4T/3TC/SQV/r ^e	++++	++	Oui
d4T/ddI/SQV/r ^e	++++	++	Oui
ZDV/ddI/SQV/r ^e	++++	++	Oui

^a +++++ = particulièrement favorable ; + = très peu favorable ou informations manquantes ; - = contre-indiqué ou risques susceptibles de dépasser les bénéfices.

^b Pour la conservation à long terme de RTV.

^c En cas de recours nécessaire à un autre traitement si échec thérapeutique.

^d MAN = mutation conférant une résistance aux analogues nucléosidiques.

ENTS BASÉS SUR LES IP

Profil de la résistance précoce prévue	Famille thérapeutique épargnée ^c	Peu d'interactions médicamenteuses
M184V D30N ou L90M	INNTI	++
M184V D30N ou L90M	INNTI	++
MAN ^d D30N ou L90M	INNTI	++
MAN ^d D30N ou L90M	INNTI	++
M184V	INNTI	+
M184V	INNTI	+
MAN ^d	INNTI	+
MAN ^d	INNTI	+
M184V	INNTI	+
M184V	INNTI	+
MAN ^d	INNTI	+
MAN ^d	INNTI	+
M184V	INNTI	+
M184V	INNTI	+
MAN ^d	INNTI	+
MAN ^d	INNTI	+

^e Associé avec RTV, on peut utiliser la forme en gélules ou en capsules de SQV.

ANNEXE 6. INNTI, TRITHÉRAPIES INTI ET IP : CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIÈRES

	Femmes enceintes	Enfants < 3 ans	Enfants ≥ 3 ans	Co-infection tuberculose-VIH
Traitements basés sur les INNTI				
ZDV/3TC/EFZ	-	-	++++	+++
d4T/3TC/EFZ	-	-	+++	+++
d4T/ddl/EFZ	-	-	+++	-
ZDV/ddl/EFZ	-	-	+++	+++
ZDV/3TC/NVP	++++	++++	++++	+
d4T/3TC/NVP	+++	+++	+++	+
d4T/ddl/NVP	-	+++	+++	-
ZDV/ddl/NVP	++++	+++	+++	+
Trithérapies basées sur les INTI				
ZDV/3TC/ABC	++	+++	++++	++++
d4T/3TC/ABC	++	+++	++++	++++
d4T/ddl/ABC	-	++	+++	++
ZDV/ddl/ABC	++	++	+++	++
Traitements basés sur les IP				
ZDV/3TC/NFV	++++	++	+++	-
d4T/3TC/NFV	+++	++	+++	-
d4T/ddl/NFV	-	++	+++	-
ZDV/ddl/NFV	+++	++	+++	-
ZDV/3TC/IDV/r	++	-	+	-
d4T/3TC/IDV/r	++	-	+	-
d4T/ddl/IDV/r	-	-	+	-
ZDV/ddl/IDV/r	++	-	+	-
ZDV/3TC/LPV/r	+	++	+++	-
d4T/3TC/LPV/r	+	++	+++	-
d4T/ddl/LPV/r	-	++	+++	-
ZDV/ddl/LPV/r	+	++	+++	-
ZDV/3TC/SQV/r	++++	-	+	++
d4T/3TC/SQV/r	+++	-	+	++
d4T/ddl/SQV/r	-	-	+	-
ZDV/ddl/SQV/r	+++	-	+	+

++++ = particulièrement favorable ; + = très peu favorable ou informations manquantes ; - = contre-indiqué ou risques susceptibles de dépasser les bénéfices.

ANNEXE 7. POSOLOGIE DES ANTI-RÉTROVIRAUX CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT

Famille thérapeutique/ médicament	Posologie ^a
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	
Zidovudine (ZDV)	300 mg, 2 fois par jour
Stavudine (d4T)	40 mg, 2 fois par jour (30 mg, 2 fois par jour si <60 kg)
Lamivudine (3TC)	150 mg, 2 fois par jour
Didanosine (ddl)	400 mg, 1 fois par jour (250 mg, 1 fois par jour si <60 kg)
Abacavir (ABC)	300 mg, 2 fois par jour
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse	
Ténofovir (TDF)	300 mg, 1 fois par jour
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	
Efavirenz (EFZ)	600 mg, 1 fois par jour
Névirapine (NVP)	200 mg, 1 fois par jour pendant 14 jours, puis 200 mg, 3 fois par jour
Inhibiteurs de protéase	
Nelfinavir (NFV)	1250 mg, 2 fois par jour
Indinavir /ritonavir (IDV/r)	800 mg/100 mg, 2 fois par jour ^{b, c}
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400 mg/100 mg, 2 fois par jour (533 mg/133 mg, 2 fois par jour si associé à EFZ ou NVP)
Saquinavir/ritonavir (SQV/r)	1000 mg/100 mg, 2 fois par jour ^{c, d}

^a La posologie indiquée est celle qui convient chez les sujets ayant une fonction rénale et hépatique normale. Il convient de consulter la monographie correspondante pour procéder aux ajustements posologiques qui pourraient être indiqués en cas de dysfonctionnement rénal ou hépatique ou d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments anti-VIH ou non.

^b Cette posologie n'est pas approuvée ; il existe cependant des données en faveur d'un tel schéma thérapeutique qui est fréquemment utilisé en clinique. D'autres dosages de l'association IDV/r allant de 800 mg/200 mg 2 fois par jour à 400 mg/100 mg 2 fois par jour sont également utilisés en clinique mais des don-

nées complémentaires sont nécessaires pour déterminer les doses optimales de l'association.

^c En association avec un INNTI, l'ajustement posologique est indiqué, mais il est impossible à l'heure actuelle de formuler une recommandation officielle. On pourra porter la dose de RTV à 200 mg 2 fois par jour quand on utilise simultanément EFZ ou NVP. D'autres données concernant les interactions médicamenteuses sont nécessaires.

^d Cette posologie n'est pas approuvée ; il existe cependant des données en faveur de son utilisation. Quand SQV est associé à RTV, on peut utiliser une présentation en gélules ou en capsules.

ANNEXE 8A. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ENTRE ANTIRÉTROVIRAUX

Des interactions pharmacocinétiques surviennent lorsque la présence d'un médicament modifie la concentration plasmatique ou tissulaire d'un autre médicament et change son absorption, sa distribution, son métabolisme ou son élimination. Ces interactions peuvent être à l'origine de modifications de la concentration plasmatique du médicament susceptibles de se traduire cliniquement, et nécessitant parfois l'ajustement posologique ou le remplacement d'un ou de plusieurs médicaments. On trouvera aux annexes 8B et 8C la liste des interactions entre antirétroviraux importants dans les pays aux ressources limitées. Les interactions n'y sont pas toutes indiquées et on consultera la notice du produit. Comparés aux INNTI et aux IP, les INTI ont des interactions médicamenteuses très limitées et ne figurent donc pas dans les tableaux. Concernant les INTI, les interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes sont essentiellement liées à la diminution de l'absorption de certains médicaments imputable à la présence d'un agent neutralisant inclus dans la formule de la ddI (voir ci-dessous).

Modification de l'absorption des médicaments

Modification du pH gastrique

Si un médicament modifie le pH gastrique il peut influencer sur l'absorption et par conséquent sur la concentration des autres médicaments dont l'absorption nécessite un pH donné. Par exemple, la ddI a besoin d'un pH gastrique plus élevé pour que l'absorption soit optimale ; elle est donc administrée avec un antiacide qui augmente le pH gastrique. Par conséquent, la présence de ddI diminue l'absorption des médicaments qui nécessitent un pH gastrique plus acide tels que kétoconazole, itraconazole, tétracyclines, quinolones, IDV et LPV/r. En cas de coadministration, un intervalle de deux heures sera ménagé entre la prise de ces médicaments et celle de la ddI.

Prise à jeun ou avec un repas

Les aliments peuvent augmenter ou diminuer la biodisponibilité d'un médicament, en raison le plus souvent de leur effet sur l'acidité gastrique. Il est par conséquent recommandé que certains médicaments, ddI et IDV par exemple, soient administrés en dehors des repas, soit une heure avant, soit deux heures après. En outre, la biodisponibilité des médicaments liposolubles, l'éfavirenz par exemple, peut être augmentée si le repas est riche en graisses.

Chélation

La liaison de deux médicaments ou composés aboutissant à la formation de complexes insolubles qui ne peuvent pas être absorbés peut modifier

l'absorption d'un médicament. Par exemple, l'absorption des fluoroquinolones est notablement diminuée par chélation avec le calcium présent dans les produits laitiers ou avec des cations comme ceux de l'aluminium, du magnésium, du fer ou du zinc présents dans les antiacides ou les polyvitamines.

Modification de la distribution

Liaison aux protéines

Tout ce qui modifie la liaison d'un médicament aux protéines modifie la quantité de médicament libre disponible pour induire un effet thérapeutique. Par exemple, la warfarine est liée à 99 % aux protéines et, administrée avec d'autres médicaments qui se lient aux protéines, EFZ par exemple, elle peut être déplacée de ses sites protéiques. Le patient est donc exposé à un risque hémorragique et le temps de prothrombine doit donc être surveillé.

Hypoalbuminémie

Chez le patient ayant une albuminémie faible, l'effet thérapeutique et/ou le risque de toxicité des médicaments fortement liés aux protéines comme la warfarine ou la phénytoïne peuvent être augmentés.

Modification du métabolisme

Métabolisme hépatique et système du cytochrome P450

L'induction ou l'inhibition de plusieurs enzymes du système du cytochrome P450 par un seul médicament peut perturber considérablement la concentration sérique d'un autre médicament utilisant la même voie métabolique. Les IP et les INNTI sont essentiellement métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et sont capables d'inhiber ou d'induire cet isoenzyme, entraînant une augmentation ou une diminution de la concentration des médicaments administrés simultanément. En outre, d'autres médicaments, qui inhibent ou qui induisent cet isoenzyme peuvent entraîner une augmentation ou une diminution de la concentration des IP et/ou des INNTI coadministrés. Chaque IP et chaque INNTI a un profil d'interactions médicamenteuses différent, qui dépend principalement de sa capacité d'inducteur ou d'inhibiteur de CYP3A4 et/ou des autres isoenzymes du cytochrome P450.

Parmi tous les IP, RTV est l'inhibiteur le plus puissant de CYP3A4 et des autres isoenzymes, et, par suite, est le médicament associé au plus grand nombre d'interactions médicamenteuses et de contre-indications. Cette propriété de RTV est exploitée en l'utilisant à faible dose comme renforçateur pharmacologique des autres IP, pour augmenter leur concentration sérique et permettre d'administrer les IP ainsi renforcés à des doses plus faibles et/ou en prises moins fréquentes. IDV et NFV

inhibent les enzymes CYP3A4 de manière comparable. Ces inhibiteurs sont moins puissants que RTV et présentent donc un risque plus faible d'interaction médicamenteuse. C'est avec SQV que les interactions médicamenteuses sont les moins nombreuses. NVP est un inducteur enzymatique puissant et EFZ à la fois un inducteur et un inhibiteur de CYP3A4. Les très nombreuses interactions médicamenteuses associées aux IP et aux INNTI imposent avant d'entreprendre le traitement d'examiner attentivement tous les médicaments pris par le patient et éventuellement soit de modifier la ou les doses des médicaments, antirétroviraux et/ou autres, soit d'utiliser d'autres médicaments.

Etant métabolisées dans le foie, les rifamycines ont des interactions importantes avec d'autres médicaments. La rifampicine est un inducteur puissant du métabolisme hépatique et diminue notablement la concentration des IP, jusqu'à des concentrations infrathérapeutiques. L'administration concomitante d'inhibiteurs de protéase et de rifampicine n'est pas recommandée, à l'exception peut-être de SQV/r (voir chapitre XII). La rifabutine est un inducteur moins puissant du métabolisme hépatique que la rifampicine. Cependant, la concentration plasmatique de rifabutine peut être augmentée considérablement par l'administration concomitante de certains IP, entraînant un risque accru de myalgies, d'uvéite et de neutropénie, par exemple. La dose de rifabutine doit par conséquent être diminuée si ce médicament est administré en même temps que certains IP.

NFV, RTV et les INNTI peuvent diminuer la concentration d'œstrogène des contraceptifs oraux. Par conséquent, ce type de contraception orale n'est plus fiable quand la femme prend ces médicaments, et elle doit donc recourir à une méthode de contraception complémentaire ou différente. IDV et SQV ne modifient pas la concentration en œstrogène sauf dans le cas où ils sont renforcés par RTV (SQV/r par exemple). Il importe d'informer la femme traitée par ces médicaments de la nécessité de changer de contraception ou d'augmenter sa protection.

Les inhibiteurs de protéase et EFZ peuvent augmenter la concentration sérique du cisapride et des antihistaminiques non sédatifs (astémizole, terféndine), avec un risque de cardiotoxicité. Ces médicaments peuvent aussi augmenter la concentration sérique des benzodiazépines, entraînant une sédation prolongée. Les IP et ces autres médicaments ne doivent par conséquent pas être administrés simultanément.

Modification de l'élimination

Fonction rénale

L'inhibition de la sécrétion tubulaire d'un médicament par un autre médicament éliminé par les reins peut être à l'origine d'une modification de concentration. Par exemple, le probénécide peut augmenter la concentration en ZDV.

ANNEXE 8B. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

	Efavirenz (EFZ)	Indinavir (IDV)
Névirapine	NVP : pas d'effet EFZ : ASC diminuée de 22 % Recommandation : posologie habituelle	NVP : multiplication par 2 IDV : diminution de 28 % Recommandation : porter la dose d'IDV à 1000 mg, 3 fois/jour NVP : ne pas modifier
Efavirenz	-	EFZ : pas d'effet IDV : diminution de 31 % Recommandation : porter la dose d'IDV à 1000 mg, 3 fois/jour EFZ : ne pas modifier
Indinavir		
Lopinavir		
Nelfinavir		

ENTRE INNTI ET IP

Lopinavir (LPV/r)	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV)
<p>NVP : pas d'effet LPV : concentration minimale diminuée de 55 % Recommandation : envisager modification de LPV/r : 533 mg/133 mg, 2 fois/jour NVP : ne pas modifier</p>	<p>NVP : pas d'effet NFV : concentration augmentée de 10 % Recommandation : posologie habituelle</p>	<p>NVP : pas d'effet SQV : diminution de 25 % Recommandation : posologie habituelle</p>
<p>EFZ : pas d'effet LPV/r : ASC diminuée de 40 % Recommandation : envisager LPV/r 533 mg/133 mg, 2 fois/jour EFZ : ne pas modifier</p>	<p>EFZ : pas d'effet NFV : augmentation de 20 % Recommandation : posologie habituelle</p>	<p>EFZ : diminution de 12 % SQV : diminution de 62 % Recommandation : ne pas administrer simultanément (renforcement SQV/r possible)</p>
<p>LPV : pas d'effet IDV : ASC et concentration minimale augmentées Recommandation : ramener la dose d'IDV à 600 mg, 2 fois/jour LPV : ne pas modifier</p>	<p>NFV : augmentation de 80 % IDV : augmentation de 50 % Recommandation : d'après des données limitées on peut utiliser IDV 1200 mg, 2 fois/jour avec NFV 1250 mg 2 fois/jour</p>	<p>SQV : concentration multipliée par 4 à 7 IDV : pas d'effet Recommandation : données insuffisantes pour formuler une recommandation</p>
	<p>Pas de données</p>	<p>SQV : ASC/ concentration minimale augmentées Recommandation : SQV 800 mg, 2 fois/jour LPV/r : ne pas modifier</p>
		<p>SQV : concentration multipliée par 2 à 5 NFV : augmentation de 20 % Recommandation : SQV 1200 mg, 2 fois/jour NFV : ne pas modifier</p>

ANNEXE 8C. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET LES IP CONCERNANT LES PAYS PAUVRES

114

	Névirapine (NVP)	Efavirenz (EFZ)	Indinavir (IDV)
Antifongique Kétoconazole	NVP : augmentation de 15-30 % Kétoconazole : diminution de 63 % Recommandation : ne pas coadministrer	Pas de données	IDV : augmentation de 68 % Recommandation : ramener la dose d'IDV à 600 mg, 3 fois/jour
Antimycobactériens			
Rifampicine	NVP : diminution de 37 % Recommandation : utiliser avec prudence, seulement en l'absence d'autres possibilités	EFZ : diminution de 25-33 % Recommandation : envisager EFZ 800 mg/jour	IDV : diminution de 89 % Recommandation : ne pas coadministrer
Rifabutine	NVP : diminution de 16 % Recommandation : posologie habituelle	EFZ : inchangé Rifabutine : diminution de 35 % Recommandation : porter la dose de rifabutine à 450-600 mg/jour (ou 600 mg, 2 ou 3 fois/semaine) EFZ : ne pas modifier	IDV : diminution de 32 % rifabutine : multiplication par 2 Recommandation : ramener la dose de rifabutine à 150 mg/jour (ou 300 mg 2 ou 3 fois/semaine) IDV : porter la dose à 1000 mg, 3 fois/jour
Clarithromycine	NVP : augmentation de 26 % Clarithromycine : diminution de 30 % Recommandation : posologie habituelle	EFZ : inchangé Clarithromycine : diminution de 39 % Recommandation : ne pas coadministrer	Clarithromycine : augmentation de 53 % Recommandation : posologie habituelle

SES AVEC LES INNTI

Lopinavir (LPV/r)	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV)
LPV : diminution de 13 % Kétoconazole : multiplication par 3 Recommandation : aucune	Pas d'ajustement posologique	SQV : multiplication par 3 Recommandation : posologie habituelle
LPV : ASC diminuée de 75 % Recommandation : ne pas coadministrer	NFV : diminution de 82 % Recommandation : ne pas coadministrer	SQV : diminution de 84 % si administré sans RTV Recommandation : si on utilise SQV/RTV, la rifampicine peut être administrée à 600 mg/ jour, ou 2 ou 3 fois/ semaine
Rifabutine : ASC multipliée par 3 Recommandation : ramener la dose de rifabutine à 150 mg/jour LPV/r : ne pas modifier	NFV : diminution de 32 % Rifabutine : multiplication par 2 Recommandation : ramener la dose de rifabutine à 150 mg/ jour ou 300 mg, 2 ou 3 fois/semaine NFV : porter la dose à 1000 mg, 3 fois/jour	SQV : diminution de 40 % (RTV multiplie la concentration de rifabutine par 4) Recommandation : si on utilise SQV/RTV, employer la rifabutine à 150 mg, 2 ou 3 fois/ semaine
Pas de données	Pas de données	Clarithromycine : augmentation de 45 % SQV : augmentation de 177 % Recommandation : posologie habituelle

	Névirapine (NVP)	Efavirenz (EFZ)	Indinavir (IDV)
Contraceptifs oraux	Estradiol : diminution de 20 % Recommandation : utiliser une méthode complémentaire ou différente	Estradiol : agmentation de 37 % ; pas de données sur les autres constituants Recommandation : utiliser une méthode complémentaire ou différente	Si utilisé avec RTV : diminution de l'estradiol Recommandation : utiliser une méthode complémentaire ou différente
Méthadone	Méthadone : diminution importante Recommandation : syndrome de sevrage opiacé signalé ; peut nécessiter une augmentation de la dose de méthadone	Méthadone : diminution importante Recommandation : syndrome de sevrage opiacé signalé ; peut nécessiter une augmentation de la dose de méthadone	Non modifié, mais diminution possible si administration d'une petite dose de RTV Recommandation : si IDV associé à petite dose de RTV : syndrome de sevrage opiacé possible ; peut nécessiter une augmentation de la dose de méthadone
Anticonvulsivant Phénobarbital	Inconnu	Inconnu	-
Hypolipémiants Simvastatine Lovastatine Atorvastatine Pravastatine	Pas de données	Pas de données	Augmentation importante possible de la concentration des statines (sauf pravastatine) Recommandation : ne pas coadministrer, sauf pravastatine ; pas d'ajustement posologique

Lopinavir (LPV/r)	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV)
<p>Estradiol : diminution de 42 % Recommandation : utiliser une méthode complémentaire ou différente</p>	<p>Estradiol : diminution de 47 % ; noréthindrone : diminution de 18 % Recommandation : utiliser une méthode complémentaire ou différente</p>	<p>Si utilisé avec RTV : diminution estradiol Recommandation : utiliser une méthode complémentaire ou différente</p>
<p>Méthadone : ASC diminuée de 53 % Recommandation : syndrome de sevrage opiacé possible ; peut nécessiter une augmentation de la dose de méthadone</p>	<p>Diminution possible de la concentration en méthadone Recommandation : syndrome de sevrage opiacé possible ; peut nécessiter une augmentation de la dose de méthadone</p>	<p>Pas de données mais diminution possible si administration avec une petite dose de RTV Recommandation : si administration avec petite dose de RTV : syndrome de sevrage opiacé possible ; peut nécessiter une augmentation de la dose de méthadone</p>
<p>Inconnu mais diminution importante possible de la concentration de LPV Recommandation : surveiller la concentration de l'anticonvulsivant</p>	<p>Inconnu mais diminution importante possible de la concentration de NFV Recommandation : surveiller la concentration de l'anticonvulsivant</p>	<p>Inconnu mais diminution importante possible de la concentration de SQV Recommandation : surveiller la concentration de l'anticonvulsivant</p>
<p>Augmentation importante possible de la concentration des statines Recommandation : ne pas coadministrer</p>	<p>Augmentation importante possible de la concentration des statines Recommandation : ne pas coadministrer</p>	<p>Augmentation importante possible de la concentration des statines Recommandation : ne pas coadministrer</p>

	Nevirapine (NVP)	Efavirenz (EFZ)	Indinavir (IDV)
Autres médicaments qui NE DOIVENT PAS être coadministrés	<i>Phytothérapie :</i> millepertuis, ail	<i>Antihistaminiques :</i> astémizole, terfénaire <i>Gastro-entérologie :</i> cisapride <i>Psychotropes :</i> midazolam, triazolam <i>Alcaloïdes de l'ergot de seigle :</i> dihydroergotamine, ergotamine <i>Phytothérapie :</i> millepertuis, ail	<i>Antihistaminiques :</i> astémizole, terfénaire <i>Gastro-entérologie :</i> cisapride <i>Psychotropes :</i> midazolam, triazolam <i>Alcaloïdes de l'ergot de seigle :</i> dihydroergotamine, ergotamine <i>Phytothérapie :</i> millepertuis, ail Si IDV est utilisé avec petite dose de RTV : <i>Cardiologie :</i> flécaïnide, propafénone <i>Neuroleptiques :</i> pimozide
Divers	Inducteur possible du métabolisme des glucocorticoïdes, entraînant une baisse de concentration des corticoïdes sériques	Surveiller la warfarine si administration concomitante	Jus de pamplemousse : diminue IDV de 26 %

Lopinavir (LPV/r)	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV)
<p>Antihistaminiques : astémizole, terféndine</p> <p>Gastro-entérologie : cisapride</p> <p>Psychotropes : midazolam, triazolam</p> <p>Alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine</p> <p>Phytothérapie : millepertuis, ail</p> <p>Cardiologie : flécaïnide, propafénone</p> <p>Neuroleptiques : pimozide</p>	<p>Antihistaminiques : astémizole, terféndine</p> <p>Gastro-entérologie : cisapride</p> <p>Psychotropes : midazolam, triazolam</p> <p>Alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine</p> <p>Phytothérapie : millepertuis, ail</p>	<p>Antihistaminiques : astémizole, terféndine</p> <p>Gastro-entérologie : cisapride</p> <p>Psychotropes : midazolam, triazolam</p> <p>Alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine</p> <p>Phytothérapie : millepertuis, ail</p> <p>Si SQV est utilisé avec petite dose de RTV :</p> <p>Cardiologie : flécaïnide, propafénone</p> <p>Neuroleptiques : pimozide</p>
-	-	<p>Jus de pamplemousse : augmente la concentration de SQV</p> <p><i>Dexaméthasone :</i> diminue la concentration de SQV</p>

ANNEXE 9. SÉLECTION D'ANTIRÉTROVIRAUX INFECTÉE PAR LE VIH

Famille thérapeutique	Pharmacocinétique	Toxicité
INTI	ZDV, 3TC, d4T et ddI pharmacocinétique et posologie comme en l'absence de grossesse ABC pas étudié chez la femme enceinte	La plupart des données disponibles chez la femme enceinte concernent ZDV et 3TC Acidose lactique/stéatose hépatique particulièrement préoccupante si administration de d4T/ddI pendant toute la grossesse (peut toutefois survenir avec tous les INTI) Toxicité mitochondriale possible chez le nourrisson à la suite de l'exposition <i>in utero</i> (rare)
INNTI	Pharmacocinétique de la névirapine au troisième trimestre (pas d'étude avant) et posologie comme en l'absence de grossesse ; demi-vie prolongée pendant le travail EFZ pas étudié chez la femme enceinte	Térogénicité possible avec EFZ (voir texte)
IP	NFV à 1250 mg 2 fois/jour donne une concentration satisfaisante chez la femme enceinte Renforcement nécessaire par une petite dose de RTV avec les autres IP (IDV et SQV) pendant la grossesse (sans quoi la concentration en médicaments n'est pas suffisante) LPV/r pas étudié pendant la grossesse	Les données disponibles concernent essentiellement la femme enceinte traitée par NFV Hyperglycémie/diabète sucré préoccupant avec les IP chez la femme enceinte

UTILISABLES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Prévention de la transmission mère-enfant	Recommandations : (Remarque : l'administration de tous les composants du traitement antirétroviral doit être maintenue pendant le travail)
<p>Réduction prouvée de la transmission avec ZDV en monothérapie et en association avec 3TC.</p> <p>Les INTI traversent tous plus ou moins le placenta (maximum avec ZDV, 3TC, d4T)</p>	<p>ZDV/3TC est la bithérapie nucléosidique de base en première intention pendant la grossesse</p> <p>d4T/ddI n'est utilisé que si les autres bithérapies par les INTI ont abouti à un échec thérapeutique ou à des effets secondaires inacceptables</p> <p>Surveiller attentivement les symptômes précoces d'acidose lactique (troubles digestifs s'aggravant ; tachypnée ; hépatomégalie ; acidose métabolique ; élévation des transaminases)</p>
<p>Réduction prouvée de la transmission avec NVP (dose unique)</p> <p>Les INNTI traversent le placenta, la concentration dans le sang du cordon est identique à celle du sang maternel</p>	<p>NVP est l'INNTI de choix pendant la grossesse</p> <p>EFZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (premier trimestre)</p>
<p>Les IP ne traversent pas le placenta et ne peuvent donc pas assurer la prophylaxie chez le nourrisson ; la diminution de la charge virale par un TAHA peut cependant diminuer le risque de transmission</p>	<p>NFV est l'IP de première intention chez la femme enceinte</p> <p>SQV/r est le traitement IP de deuxième intention pendant la grossesse</p> <p>IDV/r : risque théorique d'exacerbation de l'hyperbilirubinémie chez le nourrisson si administré en période per ou péri travail</p> <p>Surveiller attentivement les symptômes précoces d'hyperglycémie (polyurie, soif, perte de poids)</p>

ANNEXE 10. FORME ET POSOLOGIE DES ANTI

Nom du médicament	Forme et présentation	Données pharmacocinétiques disponibles
Analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI)		
Zidovudine (ZDV)	Sirop : 10 mg/ml Gélules : 100 mg ; 250 mg Comprimés : 300 mg	Toutes les classes d'âge
Lamivudine (3TC)	Solution buvable : 10 mg/ml Comprimés : 150 mg	Toutes les classes d'âge
Association ZDV/ 3TC en dose fixe	Pas de forme liquide disponible Comprimés : ZDV 300 mg plus 3TC 150 mg	Adolescents et adultes
Didanosine (ddl, didésoxyinosine)	Poudre pédiatrique pour suspension buvable/eau : 10 mg/ml ; dans de nombreux pays, cette préparation doit être complétée par un antiacide Comprimés à croquer : 25 mg ; 50 mg ; 100 mg ; 150 mg ; 200 mg Granules gastrorésistants en gélules : 125 mg ; 200 mg ; 250 mg ; 400 mg	Toutes les classes d'âge

RÉTROVIRAUX À USAGE PÉDIATRIQUE

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

Nom du médicament	Forme et présentation	Données pharmacocinétiques disponibles
Stavudine (d4T)	Solution buvable : 1 mg/ml Gélules : 15 mg ; 20 mg ; 30 mg ; 40 mg	Toutes les classes d'âge
Abacavir (ABC)	Solution buvable : 20 mg/ml Comprimés : 300 mg	A partir de 3 mois
Association ZDV/ 3TC/ABC en dose fixe	Pas de forme liquide disponible Comprimés : ZDV 300 mg, plus 3TC 150 mg, plus ABC 300 mg	Adolescents et adultes
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Névirapine (NVP)	Suspension buvable : 10 mg/ml Comprimés : 200 mg	Toutes les classes d'âge

Posologie^a en fonction de l'âge/poids	Autres remarques
<p>< 30 kg : 1 mg/kg/prise, 2 fois/jour 30 à 60 kg : 30 mg/prise, 2 fois/jour Dose maximale : > 60 kg : 40 mg/prise, 2 fois/jour</p>	<p>Volume important de solution Conserver la solution au réfrigérateur ; stable pendant 30 jours, bien agiter avant l'emploi Conservation nécessaire en flacon de verre Bonne tolérance quand les gélules sont ouvertes et leur contenu mélangé à une petite quantité d'aliments (stable en solution pendant 24 heures au réfrigérateur) Ne pas associer à AZT (effet antirétroviral antagoniste)</p>
<p>< 16 ans ou < 37,5 kg : 8 mg/kg/prise, 2 fois/jour Dose maximale : > 16 ans ou \oplus 37,5 kg : 300 mg/prise, 2 fois/jour</p>	<p>Sirop bien toléré ; on peut aussi écraser les comprimés Prise indifférente MISE EN GARDE NÉCESSAIRE DES PARENTS CONTRE LA SURVENUE DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ Interrompre définitivement le traitement par ABC en cas de réaction d'hypersensibilité</p>
<p>Dose maximale : > 40 kg : 1 comprimé/prise, 2 fois/jour</p>	<p>Ne pas casser les comprimés MISE EN GARDE NÉCESSAIRE DES PARENTS CONTRE LA SURVENUE DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ Interrompre définitivement le traitement par ABC en cas de réaction d'hypersensibilité</p>
<p>15 à 30 jours : 5 mg/kg/prise, une fois/jour pendant 2 semaines, puis 120 mg/m²/prise, 2 fois/jour pendant 2 semaines, puis 200 mg/m²/prise, 2 fois/jour > 30 jours à 13 ans : 120 mg/m²/prise, 2 fois/jour pendant 2 semaines, puis 200 mg/m²/prise, 2 fois/jour Dose maximale : > 13 ans : 200 mg/prise, une fois par jour pendant les 2 premières semaines, puis 200 mg/prise, 2 fois/jour</p>	<p>En co-administration avec la rifampicine, augmenter la dose de NVP d'environ 30 %, ou éviter l'administration (voir chapitre XII). Conserver la suspension à température ambiante ; bien agiter avant emploi Prise indifférente MISE EN GARDE NÉCESSAIRE DES PARENTS CONTRE LA SURVENUE D'ÉRUPTIONS CUTANÉES. En cas d'éruption cutanée, ne pas augmenter la dose (si l'éruption est légère/modérée, interrompre l'administration ; après résolution de l'éruption, reprendre l'administration à la dose initiale ; en cas d'éruption cutanée sévère, arrêter définitivement ce médicament) Interactions médicamenteuses</p>

Nom du médicament	Forme et présentation	Données pharmacocinétiques disponibles
Efavirenz (EFZ)	Sirop : 30 mg/ml (Remarque : la dose doit être plus élevée avec le sirop qu'avec les gélules : voir tableau d'administration) Gélules : 50 mg ; 100 mg ; 200 mg	Uniquement chez l'enfant de plus de 3 ans
Inhibiteurs de protéase (IP)		
Nelfinavir (NFV)	Poudre pour suspension buvable (mélanger avec un liquide) : 200 mg par cuillère à café rase ou 50 mg par cuillère-mesure de 1,25 ml (5 ml pour faire 200 mg) Comprimés : 250 mg (comprimés sécables ; ils peuvent être écrasés et mélangés à des aliments ou dispersés dans l'eau)	Toutes les classes d'âge ; la pharmacocinétique est cependant extrêmement variable chez le nourrisson et les doses nécessaires sont très élevées avant 1 an
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Solution buvable : lopinavir 80 mg/ml, plus ritonavir 20 mg/ml Gélules : lopinavir 133,3 mg, plus ritonavir 33,3 mg	A partir de 6 mois

Posologie^a en fonction de l'âge/poids	Autres remarques
<p>Posologie pour enfant > 3 ans pour les gélules (posologie entre parenthèses pour le sirop) :</p> <p>10 à 15 kg : 200 mg (270 mg = 9 ml), une fois/ jour</p> <p>15 à < 20 kg : 250 mg (300 mg = 10 ml), une fois/jour</p> <p>20 à < 25 kg : 300 mg (360 mg = 12 ml), une fois/jour</p> <p>25 à < 33 kg : 350 mg (450 mg = 15 ml), une fois/jour</p> <p>33 à < 40 kg : 400 mg (510 mg = 17 ml), une fois/jour</p> <p>Dose maximale :</p> <p>⊕ 40 kg : 600 mg, une fois/jour</p>	<p>Les gélules peuvent être ouvertes et le contenu mélangé à des aliments, mais le goût est fort ; le goût peut être dissimulé en mélangeant à des aliments sucrés ou de la confiture</p> <p>Prise indifférente (mais éviter la prise après un repas riche en graisse, ce 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 sur le système nerveux central</p> <p>Interactions médicamenteuses</p>
<p>< 1 an : 40-50 mg/kg/prise, 3 fois/ jour ou 65-75 mg/kg/prise, 2 fois/ jour</p> <p>> 1 an à < 13 ans : 55-65 mg/kg/ prise, 2 fois/jour</p> <p>Dose maximale :</p> <p>⊕ 13 ans : 1250 mg/prise, 2 fois/ jour</p>	<p>La poudre est sucrée, légèrement amère, mais granuleuse et se disperse mal dans un liquide ; la suspension doit être préparée immédiatement avant administration, dans de l'eau, du lait, une préparation pour nourrisson, une crème dessert, etc. Ne pas utiliser d'aliments ni de jus de fruits acides (qui augmentent l'amertume)</p> <p>En raison des difficultés d'administration de la poudre, il est recommandé d'utiliser les comprimés écrasés (même chez le nourrisson) si l'administration de la dose appropriée est possible</p> <p>La poudre et les comprimés peuvent être conservés à température ambiante</p> <p>Prise au cours d'un repas</p> <p>Interactions médicamenteuses (moindres qu'avec les IP associés au ritonavir)</p>
<p>> 6 mois à 13 ans : LPV 225 mg/m² plus ritonavir 57,5 mg/m², 2 fois/jour,</p> <p>ou posologie en fonction du poids :</p> <p>7-15 kg : LPV 12 mg/kg plus ritonavir 3 mg/kg/prise, 2 fois/jour</p> <p>15-40 kg : LPV 10 mg/kg plus ritonavir 5 mg/kg, 2 fois/ jour</p> <p>Dose maximale : > 40 kg : LPV 400 mg plus ritonavir 100 mg (3 gélules ou 5 ml), 2 fois/jour</p>	<p>La solution buvable et les gélules seront de préférence conservées au réfrigérateur ; la conservation à température ambiante est cependant possible jusqu'à 25°C pendant 2 mois</p> <p>La présentation sous forme liquide représente un faible volume mais a un goût amer</p> <p>Conservation au réfrigérateur de préférence</p> <p>Les gélules sont grosses</p> <p>A prendre au cours d'un repas</p> <p>Interactions médicamenteuses</p>

^a Calcul de la surface corporelle en mètres carrés : prendre la racine carrée de $\frac{\text{taille en cm} \times \text{poids en kg}}{3600}$

ANNEXE 11A. EFFETS TOXIQUES DES ANTIRÉTROVIRAUX

Analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) Effets toxiques courants : vomissements, augmentation des transaminases hépatiques/hépatite, acidose lactique accordeur mitochondriale (myopathie, neuropathie périphérique)

Antirétroviral	Effets secondaires/toxiques				
	Hématologiques	Hépatiques	Pancréatiques	Cutanés	Métaboliques
Abacavir	+	+++	+	+++	Acidose lactique
Didanosine	+	+++	+++	-	Acidose lactique
Lamivudine	++	++	+++	++	Acidose lactique
Stavudine	+	++++	++++	-	Acidose lactique (plus fréquente qu'avec les autres INTI notamment si administrée avec ddl et/ou hydroxyurée)

<p><i>Communs à tous les membres de cette famille thérapeutique : nausées, accompagnée de stéatose hépatique(peut être mortelle) ; lipoatrophie ; toxicité</i></p>	
	Remarques
Système nerveux	
+	Réaction d'hypersensibilité potentiellement fatale chez 5 % des patients (voir texte) ; survient en général dans les 6 premières semaines du traitement. Arrêter définitivement le médicament en cas de réaction d'hypersensibilité
++++	<p>Pancréatite (aggravation possible si association à d4T ; peut être fatale) et neuropathie périphérique très fréquentes.</p> <p>Nausées, diarrhées (peut dépendre de la forme galénique).</p> <p>On a signalé des cas d'anomalie pigmentaire de la rétine (< 5 %, asymptomatique, chez l'enfant) et de névrite optique.</p> <p>Risque accru possible d'acidose lactique/stéatose hépatique chez la femme enceinte traitée pendant toute la grossesse par ddl/d4T</p>
+++	<p>Bonne tolérance ; céphalées, douleurs abdominales. La pancréatite pourrait être plus fréquente chez l'enfant atteint de maladie à VIH avancée.</p> <p>Neuropathie périphérique, neutropénie, élévation des transaminases particulièrement fréquentes.</p>
++++	<p>Neuropathie périphérique et pancréatite (aggravation possible si associée à ddl, rarement fatale) sont les effets graves les plus fréquents.</p> <p>Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales.</p> <p>Troubles du sommeil, aggravation du trouble maniaco-dépressif.</p> <p>Rare survenue de déficit neuromusculaire ascendant comparable au syndrome de Guillain-Barré.</p> <p>Risque accru possible d'acidose lactique/stéatose hépatique chez la femme enceinte traitée pendant toute sa grossesse par ddl/d4T.</p>

Antirétroviral	Effets secondaires/toxiques				
	Hématologiques	Hépatiques	Pancréatiques	Cutanés	Métaboliques
Zidovudine	+++	++	-	-	Acidose lactique

Analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) Effets toxiques

Antirétroviral	Effets secondaires/toxiques				
	Hématologiques	Hépatiques	Pancréatiques	Cutanés	Métaboliques
Efavirenz	+	++	-	++++	Acidose lactique Augmentation modérée des triglycérides et du cholestérol
Nevirapine	++	+++	-	++++	-

	Remarques
Système nerveux	
-	Anémie, neutropénie, augmentation des transaminases particulièrement fréquentes. Macrocytose, presque 100 %. Symptômes subjectifs : intolérance digestive, céphalées, insomnie (fréquente mais spontanément résolutive). Coloration bleue à noire des ongles possible. Myopathie 17 % ; myocardiopathie rare
	Remarques
Système nerveux	
	Eruptions chez environ 10 % des patients mais rarement graves (<1 %) ; syndrome de Stevens-Johnson très rare. Les effets secondaires sur le système nerveux central sont très variés (voir texte) et se résolvent souvent en 2 à 4 semaines. Risque augmenté d'hépatotoxicité si antécédents d'hépatite B ou C. Tératogène chez les primates.
+	Eruptions cutanées chez environ 16 % des patients, parfois graves (8 %) ; syndrome de Stevens-Johnson ou éruptions potentiellement fatales observées chez 0,3 % des patients. Incidence des éruptions cutanées diminuée si phase initiale du traitement de 2 semaines avec des doses faibles (200 mg, 1 fois/jour pendant 2 semaines, puis augmentation de la dose jusqu'à 200 mg, 2 fois/jour). En cas d'éruption bénigne à modérée pendant l'augmentation de la posologie, les ARV doivent être interrompus jusqu'à régression de l'éruption ; quand les ARV sont réinstaurés, NVP doit être administré à la posologie de la phase initiale de traitement. En cas d'éruption bénigne à modérée après la phase initiale de traitement, l'administration de NVP peut être poursuivie avec prudence et l'éruption surveillée attentivement ou NVP remplacée par EFV. En cas d'éruption sévère, de lésions des muqueuses ou de symptômes généraux, NVP doit être définitivement interrompue et l'administration des INNTI évitée. Risque augmenté d'hépatotoxicité si antécédents d'hépatite B ou C ; risque d'hépatite grave, parfois fatale. Interactions médicamenteuses.

Inhibiteurs de protéase (IP) Effets toxiques communs à tous les membres de cette famille : acidocétose diabétique ; hyperlipidémie (augmentation des triglycérides et du cholestérol) ; redistribution chez les hémophiles, hépatite, ostéonécrose, ostéopénie/ostéoporose

Antirétroviral	Effets secondaires/toxiques				
	Hématologiques	Hépatiques	Pancréatiques	Cutanés	Métaboliques
Indinavir	+	+++	-	-	Anomalies du métabolisme glucido-lipidique
Lopinavir/ ritonavir	+	++	+	++	Anomalies du métabolisme glucido-lipidique
Nelfinavir	+	++	-	+	Anomalies du métabolisme glucido-lipidique
Saquinavir	+	++	-	+	Anomalies du métabolisme glucido-lipidique

- non signalé ou très rare
- + <1 %
- ++ 1-4 %
- +++ 5-9 %
- ++++ >10 %

e thérapeutique : insulino-résistance, hyperglycémie, diabète sucré de novo, y compris on de la masse grasse (lipodystrophie) ; augmentation possible des épisodes hémorragiques	
	Remarques
Systeme nerveux	
-	<p>Lithiase des voies urinaires, 4-10 % ; un apport hydrique suffisant doit être garanti pendant le traitement.</p> <p>Intolérance digestive, nausées 10-15 % ; reflux gastro-œsophagien 3 %.</p> <p>Hyperbilirubinémie indirecte, 10 %.</p> <p>Symptômes subjectifs : céphalées, asthénie, troubles de la vision, vertige, éruptions cutanées, altération du goût (goût métallique), thrombopénie.</p> <p>Effets secondaires comparables à ceux des rétinoïdes : alopecie, sécheresse cutanée/des lèvres, ongles incarnés.</p>
++	<p>Intolérance digestive, nausées, diarrhées, céphalées et asthénie particulièrement fréquentes.</p> <p>La solution buvable contient 42 % d'alcool.</p>
-	<p>Diarrhées fréquentes (10-30 %) au début du traitement, se résolvant souvent spontanément en quelques jours à quelques semaines.</p> <p>La forme en poudre contient 11,2 mg de phénylalanine/g.</p>
-	<p>Intolérance digestive, nausées, diarrhées 10-20 % (plus fréquentes avec les capsules), dyspepsie.</p> <p>Symptômes subjectifs : céphalées.</p> <p>Élévation des transaminases.</p>

ANNEXE 11B. SURVEILLANCE ET PRISE EN CH

Antirétroviral	Effets toxiques principaux
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Pour tous ces médicaments, voir les effets toxiques propres à la famille thérapeutique (texte et Tableau 10)
Abacavir	Réaction d'hypersensibilité
Didanosine	Pancréatite ; neuropathie périphérique douloureuse (liée à la dose, réversible) ; crampes abdominales, diarrhée associée à la présence d'un antiacide dans la forme galénique.
Lamivudine	Neuropathie périphérique douloureuse ; pancréatite ; céphalées, asthénie, insomnie ; myalgies ; éruptions cutanées ; neutropénie, thrombopénie rares
Stavudine	Neuropathie périphérique douloureuse ; pancréatite ; anémie, macrocytose ; insomnie, anxiété, crises de panique

ARGÉ DE LA TOXICITÉ DES ANTIRÉTROVIRAUX

Surveillance/prise en charge

Interrompre le traitement antirétroviral si signes/symptômes d'acidose lactique/stéatose hépatique. Après résolution des symptômes, un TAR peut être remis en route en utilisant un IP plus un INNTI plus, éventuellement, ABC ou le ténofovir. Les autres INTI (ZDV, ddl, 3TC, d4T) ne doivent pas être utilisés.

Surveiller l'apparition de symptômes de réaction d'hypersensibilité. La réaction d'hypersensibilité est progressive ; le médicament doit être interrompu ; résolution des symptômes une fois le médicament arrêté. Ne pas réadministrer, des réactions anaphylactiques et des décès ayant été rapportés.

Surveiller l'apparition de signes de neuropathie ; envisager l'arrêt du médicament et son remplacement par un autre INTI (pas d4T) si effets graves. Douleurs abdominales, nausées, vomissements doivent faire rechercher une pancréatite (doser amylasémie, lipasémie). Si confirmation, interrompre le traitement ; après résolution des symptômes, reprendre un traitement et remplacer par un autre INTI (pas d4T).
 Evaluation clinique à la recherche de signes d'hépatite (ictère, hépatomégalie) ; surveiller les transaminases hépatiques. Si confirmation, interrompre l'ensemble du traitement, et ne reprendre qu'après résolution.
 La forme en gélules gastro-résistantes entraîne moins de diarrhées et d'interactions médicamenteuses.
 ddl/d4T ne doit pas être administré à la femme enceinte en raison du risque accru d'acidose lactique.

Les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements doivent faire rechercher une pancréatite (doser amylasémie, lipasémie). Si confirmation, interrompre le traitement ; après résolution, reprendre un traitement et remplacer par un autre INTI (ni ddl ni d4T).
 Potentiellement efficace pour le traitement de l'hépatite B (réactivation possible de l'hépatite en cas d'arrêt de 3TC).

Surveiller l'apparition de signes de neuropathie ; envisager l'arrêt ou le remplacement par un autre INTI (pas ddl) en cas d'effets sévères. Douleurs abdominales, nausées, vomissements doivent faire rechercher une pancréatite (doser amylasémie, lipasémie). Si confirmation, interrompre le traitement ; après résolution, reprendre un traitement et remplacer par un autre INTI (pas ddl).
 Evaluation clinique à la recherche de signes d'hépatite (ictère, hépatomégalie) ; surveiller les transaminases hépatiques. Si confirmation, interrompre l'ensemble du traitement, ne pas remettre en route avant résolution, remplacer par un autre INTI.
 ddl/d4T ne doit pas être administré à la femme enceinte en raison du risque accru d'acidose lactique.

Antirétroviral	Effets toxiques principaux
Zidovudine	Céphalées inaugurales, nausées fréquentes et spontanément résolutive ; anémie, granulopénie, thrombopénie ; la macrocytose est un effet attendu du traitement mais ne nécessite pas d'intervention ; myopathie (on observe parfois une élévation de la créatine phosphokinase) en cas d'usage au long cours ; coloration bleue à noire des ongles quand la peau est pigmentée.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	
Efavirenz	Vertiges, anxiété, sensations ébrieuses, dysphorie, cauchemars ; éruptions cutanées (moins graves qu'avec NVP) ; hépatite.
Névirapine	Éruptions cutanées, parfois sévères, syndrome de Stevens-Johnson rare ; hépatotoxicité fulminante rare.

Surveillance/prise en charge

Examen clinique à la recherche de signes d'anémie.
 Numération formule sanguine à la recherche d'une hématotoxicité ; en cas d'anémie sévère ou de neutropénie (nombre absolu de neutrophiles < 500/ml) diminuer la dose de ZDV si nécessaire ou remplacer par un autre INTI ; recours éventuel aux transfusions en cas d'anémie grave si le traitement par ZDV est nécessaire.
 Contrôler la créatine phosphokinase (CPK) en cas de myasthénie/myalgies ; envisager l'arrêt de ZDV ou le remplacement par un autre INTI si effets graves.

Evaluation clinique à la recherche d'une éruption cutanée ; la survenue d'une éruption cutanée avec un INNTI ne préjuge pas d'une réaction croisée avec un autre de ces médicaments.
 Evaluation clinique à la recherche de signes d'hépatite (ictère, hépatomégalie) ; surveiller les transaminases hépatiques. Si confirmation, interrompre l'ensemble du traitement, ne remettre en route qu'après résolution.

Evaluation clinique à la recherche d'une éruption cutanée ; la survenue d'une éruption cutanée avec un INNTI ne préjuge pas d'une réaction croisée avec un autre de ces médicaments. La mise en route du traitement pour une période initiale de deux semaines à dose faible réduit au minimum la survenue des éruptions cutanées.
 Si l'éruption est légère ou modérée, NVP peut être maintenu avec précaution en surveillant l'évolution de l'éruption ; NVP peut aussi être remplacé par EFZ. En cas d'éruption cutanée ne pas augmenter la dose pendant la phase initiale du traitement ; interrompre l'administration des médicaments et reprendre NVP à la posologie initiale après résolution. Interrompre définitivement l'administration de NVP en cas d'éruption sévère, et éviter tous les médicaments de la famille des INNTI.
 Evaluation clinique à la recherche de signes d'hépatite (ictère, hépatomégalie) ; surveiller les transaminases hépatiques. Si confirmation, interrompre l'ensemble du traitement, ne reprendre qu'après résolution ; interrompre définitivement NVP en cas d'hépatite (on pourra essayer de remplacer l'INNTI par EFZ).

Antirétroviral	Effets toxiques principaux
Inhibiteurs de protéase (IP)	Pour tous ces médicaments, voir les effets toxiques propres à la famille thérapeutique (texte et Tableau 10).
Indinavir	Lithiase des voies urinaires, inclusions urinaires cristallines, hématurie, néphrite interstitielle rare ; hyperbilirubinémie asymptomatique ; nausées, troubles digestifs ; éruptions cutanées ; insomnie, vertiges, sensation de goût métallique ; alopecie, sécheresse cutanée ; thrombopénie.
Lopinavir/ritonavir	Diarrhée ; éruptions cutanées ; céphalées, asthénie
Nelfinavir	Diarrhée, troubles digestifs
Saquinavir	Diarrhée ; céphalées ; confusion

Surveillance/prise en charge

Rechercher les symptômes d'hyperglycémie (polydipsie/polyurie/polyphagie) et de glycosurie au moyen de bandelettes urinaires.
 Evaluation clinique à la recherche de signes d'hépatite (ictère, hépatomégalie) ; surveiller les transaminases hépatiques. Si confirmation, interrompre l'ensemble du traitement, ne reprendre qu'après résolution.
 Evoquer une nécrose avasculaire en cas de douleur de la hanche ou de l'épaule, claudication.

L'apport hydrique doit être au moins de 1,5 litre de liquide par jour. Surveiller les signes d'hématurie par analyse d'urine. En cas de douleurs lombaires, évaluer, arrêter temporairement le traitement par IDV si nécessaire, reprendre le traitement après résolution (néphrolithiase récurrente chez 50 %).
 Hyperbilirubinémie sans traduction clinique.

Diarrhée bénigne.

Diarrhée spontanément résolutive ; peut être traitée par le lopéramide, le carbonate de calcium, *Plantago psyllium*, le son d'avoine.

Généralement bien toléré si renforcé par une petite dose de ritonavir qui permet d'obtenir des concentrations plasmatiques plus élevées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Piot P, Bartos M, Ghys PD, Walker N, Schwartlander B. The global impact of HIV/AIDS. *Nature* 2001;410:968-73.
2. Sepkowitz KA. AIDS - the first 20 years. *N Engl J Med* 2001;344:1764-72.
3. Gayle HD, Hill GL. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:327-35.
4. Fauci AS. The AIDS epidemic - considerations for the 21st century. *N Engl J Med* 1999;341:1046-50.
5. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 38:853-60.
6. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-30.
7. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291-6.
8. Lavalle C, Aguilar JC, Pena F, Estrada-Aguilar JL, Avina-Zubieta JA, Madrazo M. Reduction in hospitalization costs, morbidity, disability, and mortality in patients with aids treated with protease inhibitors. *Arch Med Res* 2000;31:515-9.
9. Caride E, Brindeiro R, Hertogs K, et al. Drug-resistant reverse transcriptase genotyping and phenotyping of B and non-B subtypes (F and A) of human immunodeficiency virus type I found in Brazilian patients failing HAART. *Virology* 2000;275:107-15.
10. Schwartlander B, Stover J, Walker N, et al. AIDS. Resource needs for HIV/AIDS. *Science* 2001;292:2434-6.
11. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:921-9.
12. Chakraborty H, Sen PK, Helms RW, et al. Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model. *AIDS* 2001;15:621-7.
13. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000;283:381-90.
14. Delfraissy JF. New French guidelines for antiretroviral treatment. *HIV Med* 2000;1:133-6.
15. BHIVA. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2001;2:276-313.
16. USPHS/Kaiser. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, 2002*. http://www.hivatis.org/guidelines/adult/Feb04_02/AdultGdl.pdf

17. Havlir DV, Richman DD. The role of viral dynamics in the pathogenesis of HIV disease and implications for antiviral therapy. *Springer Semin Immunopathol* 1997;18:267-83.
18. Havlir DV, Richman DD. Viral dynamics of HIV: implications for drug development and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 1996;124:984-94.
19. Perelson AS, Essunger P, Ho DD. Dynamics of HIV-1 and CD4+ lymphocytes in vivo. *AIDS* 1997;11(Suppl A):S17-24.
20. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271:1582-6.
21. Ramratnam B, Bonhoeffer S, Binley J, et al. Rapid production and clearance of HIV-1 and hepatitis C virus assessed by large volume plasma apheresis. *Lancet* 1999;354:1782-5.
22. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117-22.
23. Wu H, Ding AA, De Gruttola V. Estimation of HIV dynamic parameters. *Stat Med* 1998;17:2463-85.
24. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
25. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002;324:757-60.
26. Bidwell Goetz M, Morreale AP, Rhew DC, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on outcomes in Veterans Affairs Medical Centers. *AIDS* 2001;15:530-2.
27. Beck EJ, Mandalia S, Williams I, et al. Decreased morbidity and use of hospital services in English HIV-infected individuals with increased uptake of anti-retroviral therapy 1996-1997. National Prospective Monitoring System Steering Group. *AIDS* 1999;13:2157-64.
28. Floridia M, Massella M, Bucciardini R, et al. Hospitalizations and costs of treatment for protease inhibitor-based regimens in patients with very advanced HIV-infection (CD4 < 50/mm³). *HIV Clin Trials* 2000;1:9-16.
29. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
30. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000;133:35-9.
31. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
32. Hogg RS, Yip B, Kully C, et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *Cmaj* 1999;160:659-65.

33. Keiser P, Nassar N, Kvanli MB, Turner D, Smith JW, Skiest D. Long-term impact of highly active antiretroviral therapy on HIV-related health care costs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:14-9.
34. Le Pen C, Rozenbaum W, Downs A, Maurel F, Lilliu H, Brun C. Effect of HAART on health status and hospital costs of severe HIV-infected patients: a modeling approach. *HIV Clin Trials* 2001;2:136-45.
35. Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S, et al. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: a cohort study. *AIDS* 2002;16:53-61.
36. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, the Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 1998;279:930-7.
37. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1873-80.
38. Montaner JS, Harris M, Mo T, Harrigan PR. Rebound of plasma HIV viral load following prolonged suppression with combination therapy. *AIDS* 1998;12:1398-9.
39. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001;285:1155-63.
40. Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998;72:2422-8.
41. Wong JK, Gunthard HF, Havlir DV, et al. Reduction of HIV-1 in blood and lymph nodes following potent antiretroviral therapy and the virologic correlates of treatment failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:12574-9.
42. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341:1865-73.
43. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001;135:954-64.
44. Piot P, Coll Seck AM. International response to the HIV/AIDS epidemic: planning for success. *Bull World Health Organ* 2001;79:1106-12.
45. Tanuri A, Vicente AC, Otsuki K, et al. Genetic variation and susceptibilities to protease inhibitors among subtype B and F isolates in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:253-8.
46. Becker-Pergola G, Kataaha P, Johnston-Dow L, Fung S, Jackson JB, Eshleman SH. Analysis of HIV type 1 protease and reverse transcriptase in antiretroviral drug-naive Ugandan adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;6:807-13.

47. Weidle PJ, Kityo CM, Mugenyi P, et al. Resistance to antiretroviral therapy among patients in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:495-500.
48. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001;286:2568-77.
49. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001;286:2560-7.
50. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:2251-7.
51. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001;15:983-90.
52. Miller V, Mocroft A, Reiss P, et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy, and HIV-1 disease progression: results from the EuroSIDA study. *Ann Intern Med* 1999;130:570-7.
53. 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* 1996;7:422-8.
54. Fournier AM, Soslenko JM. The relationship of total lymphocyte count to CD4 lymphocyte counts in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med Sci* 1992;304:79-82.
55. Gebo KA, Chaisson RE, Folkemer JG, Bartlett JG, Moore RD. Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:963-9.
56. van der Ryst E, Kotze M, Joubert G, et al. 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* 1998;19:238-44.
57. Schechter M, Zajdenverg R, Machado LL, Pinto ME, Lima LA, Perez MA. Predicting CD4 counts in HIV-infected Brazilian individuals: a model based on the World Health Organization staging system. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:163-8.
58. French N, Mujugira A, Nakyingi J, Mulder D, Janoff EN, Gilks CF. Immunologic and clinical stages in HIV-1-infected Ugandan adults are comparable and provide no evidence of rapid progression but poor survival with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22:509-16.
59. Lima LA, May SB, Perez MA, Schechter M. Survival of HIV-infected Brazilians: a model based on the World Health Organization staging system. *AIDS* 1993;7:295-6.
60. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
61. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998;177:40-7.

62. Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS* 2001;15:2385-95.
63. Casado JL, Dronda F, Hertogs K, et al. Efficacy, tolerance, and pharmacokinetics of the combination of stavudine, nevirapine, nelfinavir, and saquinavir as salvage regimen after ritonavir or indinavir failure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17:93-8.
64. van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001;15:2407-14.
65. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15:1369-77.
66. Katlama C, Valantin MA, Matheron S, et al. Efficacy and tolerability of stavudine plus lamivudine in treatment-naïve and treatment-experienced patients with HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1998;129:525-31.
67. Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group Protocol 306 Investigators. *AIDS* 1999;13:685-94.
68. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002;78:58-9.
69. Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:649-57.
70. van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:847-55.
71. Moyle G. Toxicity of antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues: is mitochondrial toxicity the only mechanism? *Drug Saf* 2000;23:467-81.
72. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14:F25-32.
73. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet* 1996;348:283-91.
74. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 1996;335:1081-90.

75. Eron JJ. The treatment of antiretroviral-naïve subjects with the 3TC/zidovudine combination: a review of North American (NUCA 3001) and European (NUCB 3001) trials. *AIDS* 1996;10(Suppl 5):S11-9.
76. Hogg RS, Rhone SA, Yip B, et al. Antiviral effect of double and triple drug combinations amongst HIV-infected adults: lessons from the implementation of viral load-driven antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:279-84.
77. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000;182:321-5.
78. Mangum EM, Graham KK. Lopinavir-Ritonavir: a new protease inhibitor. *Pharmacotherapy* 2001;21:1352-63.
79. Daluge SM, Good SS, Faletto MB, et al. 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1082-93.
80. van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, et al. Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. *Antivir Ther* 2001;6:201-29.
81. Qazi NA, Morlese JF, Pozniak AL. Lopinavir/ritonavir (ABT-378/r). *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:315-27.
82. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. GPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000;14:F83-93.
83. Jarvis B, Faulds D. Nelfinavir. A review of its therapeutic efficacy in HIV infection. *Drugs* 1998;56:147-67.
84. Patick AK, Duran M, Cao Y, et al. Genotypic and phenotypic characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants isolated from patients treated with the protease inhibitor nelfinavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2637-44.
85. Hirsch M, Steigbigel R, Staszewski S, et al. A randomized, controlled trial of indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with advanced human immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999;180:659-65.
86. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lipodystrophy and metabolic disorders as complication of antiretroviral therapy of HIV infection. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:389-92.
87. Herman JS, Easterbrook PJ. The metabolic toxicities of antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2001;12:555-62; quiz 563-4.
88. Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in human immunodeficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000;202:186-93.
89. Havlir DV, Hellmann NS, Petropoulos CJ, et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA* 2000;283:229-34.

90. Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team). *JAMA* 2000;283:205-11.
91. Sugiura W, Matsuda Z, Yokomaku Y, et al. Interference between D30N and L90M in selection and development of protease inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:708-15.
92. Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. CNA2001 Investigative Group. *J Infect Dis* 2000;181:912-20.
93. Miller V, Ait-Khaled M, Stone C, et al. HIV-1 reverse transcriptase (RT) genotype and susceptibility to RT inhibitors during abacavir monotherapy and combination therapy. *AIDS* 2000;14:163-71.
94. Miller V, Larder BA. Mutational patterns in the HIV genome and cross-resistance following nucleoside and nucleotide analogue drug exposure. *Antivir Ther* 2001;6(Suppl 3):25-44.
95. Miller V, Sturmer M, Staszewski S, et al. The M184V mutation in HIV-1 reverse transcriptase (RT) conferring lamivudine resistance does not result in broad cross-resistance to nucleoside analogue RT inhibitors. *AIDS* 1998;12:705-12.
96. Walter H, Schmidt B, Werwein M, Schwingel E, Korn K. Prediction of abacavir resistance from genotypic data: impact of zidovudine and lamivudine resistance in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:89-94.
97. Martinez-Picado J, DePasquale MP, Kartsonis N, et al. Antiretroviral resistance during successful therapy of HIV type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:10948-53.
98. Frater AJ, Beardall A, Ariyoshi K, et al. Impact of baseline polymorphisms in RT and protease on outcome of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected African patients. *AIDS* 2001;15:1493-502.
99. Holguin A, Rodes B, Soriano V. Protease gene analysis of HIV type 1 non-B subtypes in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16:1395-403.
100. Perez-Alvarez L, Cuevas MT, Villahermosa ML, et al. Prevalence of drug resistance mutations in B, non-B subtypes, and recombinant forms of human immunodeficiency virus type 1 in infected individuals in Spain (Galicia). *J Hum Virol* 2001;4:35-8.
101. Pieniazek D, Rayfield M, Hu DJ, et al. Protease sequences from HIV-1 group M subtypes A-H reveal distinct amino acid mutation patterns associated with protease resistance in protease inhibitor-naïve individuals worldwide. HIV Variant Working Group. *AIDS* 2000; 4:1489-95.
102. Quinones-Mateu ME, Albright JL, Mas A, Soriano V, Arts EJ. Analysis of pol gene heterogeneity, viral quasispecies, and drug resistance in individuals infected with group O strains of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998;72:9002-15.

103. Ruibal-Brunet IJ, Cuevas MT, Diaz-Torres H, et al. Genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in HIV-1 B and non-B subtypes from Cuba. *Rev Panam Salud Publica* 2001;10:174-80.
104. Yerly S, Vora S, Rizzardì P, et al. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS* 2001;15:2287-92.
105. Taylor GP, Low-Beer N. Antiretroviral therapy in pregnancy: a focus on safety. *Drug Saf* 2001;24:683-702.
106. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999;353:773-80.
107. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:781-5.
108. Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. *Lancet* 1999;353:786-92.
109. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
110. Gray G. *The PETRA study: early and late efficacy of three short AZT/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1*. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000.
111. Garcia P, Beckerman K, Watts H. *Assessing the teratogenic potential of antiretroviral drugs: data from the Antiretroviral Pregnancy Registry*. 41st Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., Chicago, IL, 16-19 December 2001.
112. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA* 1998;280:1472.
113. USPHS. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States, 2002. http://www.hivatis.org/guidelines/perinatal/Feb4_02/Perin.pdf
114. De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptual exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002;162:355.
115. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002;16:299-300.
116. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.

117. O'Sullivan MJ, Boyer PJ, Scott GB, et al. The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: phase I acquired immunodeficiency syndrome clinical trials group study (protocol 082). Zidovudine Collaborative Working Group. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1510-6.
118. Wang Y, Livingston E, Patil S, et al. Pharmacokinetics of didanosine in antepartum and postpartum human immunodeficiency virus-infected pregnant women and their neonates: an AIDS clinical trials group study. *J Infect Dis* 1999;180:1536-41.
119. Moodley J, Moodley D, Pillay K, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1998;178:1327-33.
120. Boxwell D, BA BS. *Lactic acidosis (LA) in patients receiving nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)*. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 26-29 September 1999.
121. Grimbert S, Fisch C, Deschamps D, et al. Effects of female sex hormones on mitochondria: possible role in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Physiol* 1995;268:G107-15.
122. Grimbert S, Fromenty B, Fisch C, et al. Decreased mitochondrial oxidation of fatty acids in pregnant mice: possible relevance to development of acute fatty liver of pregnancy. *Hepatology* 1993;17:628-37.
123. Luzzati R, Del Bravo P, Di Perri G, Luzzani A, Concia E. Riboflavine and severe lactic acidosis. *Lancet* 1999;353:901-2.
124. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-9.
125. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:759-66.
126. Bulterys M, Nesheim S, Abrams EJ, et al. Lack of evidence of mitochondrial dysfunction in the offspring of HIV-infected women. Retrospective review of perinatal exposure to antiretroviral drugs in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000;918:212-21.
127. Committee APRS. *Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2001*. Wilmington NC: Registry Project Office; 2001.
128. Musoke P, Guay LA, Bagenda D, et al. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS* 1999;13:479-86.
129. Mirochnick M, Clarke DF, Dorenbaum A. Nevirapine: pharmacokinetic considerations in children and pregnant women. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:281-93.

130. Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. *J Infect Dis* 1998;178:368-74.
131. Morris AB, Cu-Uvin S, Harwell JI, et al. Multicenter review of protease inhibitors in 89 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:306-11.
132. Reiss G, O'Brien M, Kopicko J, Clark RA. Lack of association between pregnancy and selected gastrointestinal adverse events among women prescribed nelfinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:513-4.
133. Bryson Y, Stek A, Mirochnick M, et al. *Pharmacokinetics, antiviral activity and safety of nelfinavir (NFV) in combination with ZDV/3TC in pregnant HIV-infected women and their infants: PACTG 353 cohort 2*. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, 24-28 February 2002. In press.
134. Acosta EP, Zorrilla C, Van Dyke R, et al. Pharmacokinetics of saquinavir-SGC in HIV-infected pregnant women. *HIV Clin Trials* 2001;2:460-5.
135. Angel JB, Khaliq Y, Monpetit ML, Cameron DW, Gallicano K. An argument for routine therapeutic drug monitoring of HIV-1 protease inhibitors during pregnancy. *AIDS* 2001;15:417-9.
136. Hayashi S, Beckerman K, Homma M, Kosel BW, Aweeka FT. Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women. *AIDS* 2000;14:1061-2.
137. Wara D, Tuomala R, Bryson Y, et al. *PACTG 358 - Safety, pharmacokinetic and antiretroviral activity of indinavir (IDV), zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) in HIV-1-seropositive pregnant women and infants*. Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants, Montreal, Canada, 1999.
138. 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;15:1951-7.
139. Eshleman SH, Becker-Pergola G, Deseyve M, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on women receiving single-dose nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIV network for prevention trials 012 study). *J Infect Dis* 2001;184:914-7.
140. 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.
141. Laine C, Newschaffer CJ, Zhang D, Cosler L, Hauck WW, Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by pregnant women infected with human immunodeficiency virus: a pharmacy claims-based analysis. *Obstet Gynecol* 2000;95:167-73.
142. Turner BJ, Newschaffer CJ, Zhang D, Cosler L, Hauck WW. Antiretroviral use and pharmacy-based measurement of adherence in postpartum HIV-infected women. *Med Care* 2000;38:911-25.

143. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995;9:F7-11.
144. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis* 1997;175:1029-38.
145. Duong T, HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. *Predictive value of CD4 count and viral load for disease progression in untreated HIV-infected children*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, 7-11 July 2002.
146. Shearer WT, Quinn TC, Lew J, NIH NIAID/NICHD/NIDA-Sponsored Women and Infants Transmission Study Group. High infant HIV-1 RNA plasma load associated with disease progression and death in the Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1997;336:1337-42.
147. Wade AM, Ades AE. Age-related reference ranges: significance tests for models and confidence intervals for centiles. *Stat Med* 1994;13:2359-67.
148. Dunn D, Newell ML, Ades T, Peckham C, Maria AD. CD4 T cell count as predictor of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children born to mothers infected with HIV. *BMJ* 1994;308:437-40.
149. DeRossi A, Walker A, Klein N, et al. Increased thymic output after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-infected children in the PENTA 5 trial. *J Infect Dis* 2002;in press.
150. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. The Italian Register for HIV Infections in Children. *Lancet* 1992;339:1249-53.
151. Luzuriaga K, McManus M, Catalina M, et al. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *J Virol* 2000;74:6984-91.
152. Compagnucci A, Saidi Y, Chaix, et al., PENTA. *Difficulties in achieving suppression of viral replication in vertically HIV-1 infected infants treated early with d4T+ddI+NFV – The PENTA 7 Study*. Ninth Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Seattle, February 2002; Abstract 809W (see also <http://www.ctu.mrc.ac.uk/PENTA/>).
153. Committee PS. *PENTA Guidelines for the use of Antiretroviral Therapy in Paediatric HIV Infection - 2001*. 2001. <http://www.ctu.mrc.ac.uk/PENTA/>
154. USPHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV-infection, 2001. http://www.hivatis.org/guidelines/Pediatric/Dec12_01/peddec.pdf
155. Taha TE, Graham SM, Kumwenda NI, et al. Morbidity among human immunodeficiency virus-1-infected and -uninfected African children. *Pediatrics* 2000;106:E77.

156. Spira R, Lepage P, Msellati P, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. *Pediatrics* 1999;104:E56.
157. Mofenson L, Harris D, Moye J, et al. *Low technology predictors of mortality for resource-poor settings: association of total lymphocyte count (TLC) and white blood cell count (WBC) with mortality in HIV-1-infected children*. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, 7-11 July 2002.
158. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002;359:733-40.
159. 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.
160. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglion MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282:677-86.
161. 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. *Clin Infect Dis* 2002;34:543-6.
162. Harries AD, Hargreaves NJ, Kemp J, et al. Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *Lancet* 2001;357:1519-23.
163. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:7-12.
164. Wagner KR, Bishai WR. Issues in the treatment of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection. *AIDS* 2001;15(Suppl 5):S203-12.
165. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999;340:367-73.
166. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75-83.
167. Lopez-Cortes LF, Ruiz R, P.Viciano, et al. *Pharmacokinetic interactions between rifampin and efavirenz in patients with tuberculosis and HIV infection*. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, 2001.
168. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:450-3.
169. Veldkamp AI, Hoetelmans RM, Beijnen JH, Mulder JW, Meenhorst PL. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. *Clin Infect Dis* 1999;29:1586.

170. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998;351:256-61.
171. Chung RT, Kim AY, Polsky B. HIV/Hepatitis B and C coinfection: pathogenic interactions, natural history and therapy. *Antivir Chem Chemother* 2001;12(Suppl 1):73-91.
172. Ying C, De Clercq E, Neyts J. Lamivudine, adefovir and tenofovir exhibit long-lasting anti-hepatitis B virus activity in cell culture. *J Viral Hepat* 2000;7:79-83.
173. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
174. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-54.
175. Cheng VC, Yuen KY, Chan WM, Wong SS, Ma ES, Chan RM. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis* 2000;30:882-92.
176. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
177. USPHS/IDSA. *2001 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV, 2001*. <http://www.hivatis.org/guidelines/other/OIs/OIGNov27.pdf>
178. Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS* 2001;15:215-22.
179. Johnson JL, Okwera A, Hom DL, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS* 2001;15:2137-47.
180. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999;13:501-7.
181. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 1998;317:625-9.
182. Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucchi M, et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *BMJ* 1996;313:583-6.
183. Eskild A, Magnus P, Sohlberg C, et al. Slow progression to AIDS in intravenous drug users infected with HIV in Norway. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:383-7.
184. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1995;333:751-6.
185. McGlothlin WH, Anglin MD. Long-term follow-up of clients of high- and low-dose methadone programs. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1055-63.

186. Dole VP, Robinson JW, Orraca J, Towns E, Searcy P, Caine E. Methadone treatment of randomly selected criminal addicts. *N Engl J Med* 1969;280:1372-5.
187. Des Jarlais DC, Friedman SR, Novick DM, et al. HIV-1 infection among intravenous drug users in Manhattan, New York City, from 1977 through 1987. *JAMA* 1989;261:1008-12.
188. Grabowski J, Rhoades H, Schmitz J, et al. Dextroamphetamine for cocaine-dependence treatment: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:522-6.
189. Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, et al. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:435-42.
190. Catz SL, Kelly JA, Bogart LM, Benotsch EG, McAuliffe TL. Patterns, correlates, and barriers to medication adherence among persons prescribed new treatments for HIV disease. *Health Psychol* 2000;19:124-33.
191. DeMasi RA, Graham NM, Tolson JM, et al. Correlation between self-reported adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) and virologic outcome. *Adv Ther* 2001;18:163-73.
192. Farmer P, Leandre F, Mukherjee J, Gupta R, Tarter L, Kim JY. Community-based treatment of advanced HIV disease: introducing DOT-HAART (directly observed therapy with highly active antiretroviral therapy). *Bull World Health Organ* 2001;79:1145-51.
193. Farmer P, Leandre F, Mukherjee JS, et al. Community-based approaches to HIV treatment in resource-poor settings. *Lancet* 2001;358:404-9.
194. Giron-Gonzalez JA, Lopez-Sanchez A, Elvira J, Perez E, Fernandez-Gutierrez C. Effect of patient adherence to antiretroviral therapy on CD4+ cell count, HIV-1 RNA, and serum concentrations of tumor necrosis factor and its soluble receptors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:852-8.
195. Greenberg B, Berkman A, Thomas R, et al. Evaluating supervised HAART in late-stage HIV among drug users: a preliminary report. *J Urban Health* 1999;76:468-80.
196. Gross R, Bilker WB, Friedman HM, Strom BL. Effect of adherence to newly initiated antiretroviral therapy on plasma viral load. *AIDS* 2001;15:2109-17.
197. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS* 1999;13:1099-107.
198. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Diez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1953.
199. Knobel H, Guelar A, Carmona A, et al. Virologic outcome and predictors of virologic failure of highly active antiretroviral therapy containing protease inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2001;15:193-9.

200. McNabb J, Ross JW, Abriola K, Turley C, Nightingale CH, Nicolau DP. Adherence to highly active antiretroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic. *Clin Infect Dis* 2001;33:700-5.
201. Mocroft A, Madge S, Johnson AM, et al. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22:369-78.
202. Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, et al. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med* 2001;161:1962-8.
203. Paris D, Ledergerber B, Weber R, et al. Incidence and predictors of virologic failure of antiretroviral triple-drug therapy in a community-based cohort. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15:1631-8.
204. Pradier C, Carrieri P, Bentz L, et al. Impact of short-term adherence on virological and immunological success of HAART: a case study among French HIV-infected IDUs. *Int J STD AIDS* 2001;12:324-8.
205. Safren SA, Otto MW, Worth JL, et al. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: life-steps and medication monitoring. *Behav Res Ther* 2001;39:1151-62.
206. Tsisis P. Adherence assessment to highly active antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2001;15:109-15.
207. Van Wijngaerden E, De Saar V, De Graeve V, et al. Nonadherence to highly active antiretroviral therapy: clinically relevant patient categorization based on electronic event monitoring. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:327-30.
208. Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS* 2002;16:269-77.
209. Williams A. Antiretroviral therapy: factors associated with adherence. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1997;8(Suppl):18-23.
210. Wagner JH, Justice AC, Chesney M, Sinclair G, Weissman S, Rodriguez-Barradas M. Patient- and provider-reported adherence: toward a clinically useful approach to measuring antiretroviral adherence. *J Clin Epidemiol* 2001;54(Suppl 1):S91-8.
211. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee and Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care* 2000;12:255-66.
212. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001;358:1322-7.
213. Falco V, Rodriguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002;34:838-46.

214. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:2723-30.
215. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.
216. Kessler HA, Johnson J, Follansbee S, et al. Abacavir expanded access program for adult patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 2002;34:535-42.
217. Hervey PS, Perry CM. Abacavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs* 2000;60:447-79.
218. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727-32.
219. Perry CM, Noble S. Didanosine: an updated review of its use in HIV infection. *Drugs* 1999;58:1099-135.
220. Hurst M, Noble S. Stavudine: an update of its use in the treatment of HIV infection. *Drugs* 1999;58:919-49.
221. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999;13:1659-67.
222. Reisler K. High hepatotoxicity rate seen among HAART patients. *Aids Alert* 2001;16:118-9.
223. Murphy R, Montaner J. Nevirapine: a review of its development, pharmacological profile and potential for clinical use. *Exp Opin Invest Drugs* 1996;5:1183-9.
224. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001;32:124-9.
225. Wong KH, Chan KC, Lee SS. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001;33:2096-8.
226. Ho TT, Wong KH, Chan KC, Lee SS. High incidence of nevirapine-associated rash in HIV-infected Chinese. *AIDS* 1998;12:2082-3.
227. Nunez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:426-31.
228. Dietrich D, Stern J, Robinson P, Hall D, Carlier H. *Analyses of four key clinical variables to assess the risk of hepatotoxicity with nevirapine: correlation with CD4 levels, hepatitis B and C seropositivity, and baseline liver function tests.* 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment., Buenos Aires, Argentina, July 2001.
229. Bartlett J, Committee. *Severe liver toxicity in patients receiving two nucleoside analogues and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.* 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections., Chicago, IL, February 2001.
230. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1261-8.

231. Bourezane Y, Salard D, Hoen B, Vandell S, Drobacheff C, Laurent R. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27:1321-2.
232. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002;16:290-1.
233. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: a cohort study. Coordinamento Italiano Studio Allergia e Infezione da HIV (CISAI) Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:236-45.
234. Yarasheski KE, Tebas P, Sigmund C, et al. Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:209-16.
235. Powderly WG. Long-term exposure to lifelong therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(Suppl 1):S28-40.
236. Stenzel MS, Carpenter CC. The management of the clinical complications of antiretroviral therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:851-78, vi.
237. Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. *AIDS* 2001;15:1917-30.
238. Wanke CA, Falutz JM, Shevitz A, Phair JP, Kotler DP. Clinical evaluation and management of metabolic and morphologic abnormalities associated with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:248-59.
239. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. The APROCO Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3451-5.
240. Gisolf EH, Dreezen C, Danner SA, Weel JL, Weverling GJ. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. Prometheus Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1234-9.
241. Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, et al. Osteonecrosis in HIV: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:19-25.
242. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:F63-7.
243. Gaughan D, Mofenson L, Hughes M, et al. Osteonecrosis of the hip (Legg-Calve-Perthes disease) in HIV-infected children in long-term follow-up. Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG). 219. Vol. 2002: *Pediatrics* 2002: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/5/e74>
244. Mueller BU, Sleasman J, Nelson RP, et al. A phase I/II study of the protease inhibitor indinavir in children with HIV infection. *Pediatrics* 1998;102:101-9.

GROUPE DE TRAVAIL INTÉRIMAIRE OMS SUR LES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX, GENÈVE, 19-20 NOVEMBRE 2001

Participants

Dr Kamal Alami, Rabat, Maroc ;
 Dr Silver K. Bahendeka, Kampala, Ouganda ;
 Dr Evelyn Baramperanye, Bujumbura, Burundi ;
 Dr Laurent Bélec, Paris, France ;
 Dr Marek Beniowski, Chorzow, Pologne ;
 Dr Emmanuel Bissagnene, Abidjan, Côte d'Ivoire ;
 Dr William Cameron, Ottawa, Canada ;
 Dr Kenneth Chebet, Nairobi, Kenya ;
 Dr Inam Chitsike, Harare, Zimbabwe ;
 Dr Shaun Conway, Johannesburg, Afrique du Sud ;
 Dr David Cooper, Sydney, Australie ;
 Dr Suzanne Crowe, Melbourne, Australie ;
 Mme Sheila Davis, Boston, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Kevin De Cock, Nairobi, Kenya ;
 Dr Rosana Del Bianco, Brasilia, Brésil ;
 Dr Mark Dybul, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Albert Figueras, Barcelone, Espagne ;
 Dr Mary Glenn Fowler, Rockville, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Brian Gazzard, Londres, Royaume-Uni ;
 Dr Carlo Giaquinto, Padoue, Italie ;
 Dr Diane Gibb, Londres, Royaume-Uni ;
 Dr Jörg Gözl, Berlin, Allemagne ;
 M. Gregg Gonsalves, New York, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Scott Hammer, New York, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Diane Havlir, San Diego, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Hakima Himmich, Casablanca, Maroc ;
 Dr Aikichi Iwamoto, Tokyo, Japon ;
 Dr Jaroon Jittiwutikarn, Chiang Mai, Thaïlande ;
 Dr Auguste Kadio, Libreville, Gabon ;
 Dr Elly Katabira, Kampala, Ouganda ;
 Dr Christine Katlama, Paris, France ;
 Dr G. R. Khatli, New Delhi, Inde ;
 Dr Patricia Kloser, Newark, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Eve Lackritz, Atlanta, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Joep Lange, Amsterdam, Pays-Bas ;
 Dr Shui-shan Lee, Hong Kong, Chine ;
 Dr Marcel Donny Lobé, Yaoundé, Cameroun ;
 Dr Jean Elie Malkin, Paris, France ;
 Dr James McIntyre, Johannesburg, Afrique du Sud ;
 Dr Souleymane M'Boup, Dakar, Sénégal ;
 Dr Irene Mistoul, Libreville, Gabon ;
 Dr Lynne Mofenson, Rockville, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Jacques Mokhbat, Beyrouth, Liban ;
 Dr Joia S. Mukherjee, Boston, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Shinichi Oka, Tokyo, Japon ;
 Dr Samiran Panda, Calcutta, Inde ;
 Dr Prapan Phanupak, Bangkok, Thaïlande ;
 Dr Miriam Rabkin, New York, Etats-Unis d'Amérique ;

Dr Luis Enrique Soto Ramirez, Mexico DF, Mexique ;
 Dr Timothy C. Roach, St. Michael, Barbade ;
 Dr Amel Ben Said, Tunis, Tunisie ;
 Dr N. M. Samuel, Chennai, Inde ;
 Dr Maria Leticia Santos Cruz, Rio de Janeiro, Brésil ;
 Dr Ian Sanne, Johannesburg, Afrique du Sud ;
 Dr Mauro Schechter, Rio de Janeiro, Brésil ;
 Dr Papa Salif Sow, Dakar, Sénégal ;
 Dr Adrian Streinu-Cercel, Bucarest, Roumanie ;
 Dr Aliou Sylla, Bamako, Mali ;
 Dr Donald Thea, Boston, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Stefano Vella, Rome, Italie ;
 Dr Ingrid Van Beek, Sydney, Australie ;
 Dr Eric Van Praag, Arlington, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Marco Antonio de Avila Vitoria, Brasilia DF, Brésil ;
 Dr Mark A. Wainberg, Montréal, Canada ;
 Dr Jonathan Weber, Londres, Royaume-Uni.

Organisations non gouvernementales

Dr Alexandra Calmy, Médecins sans Frontières, Genève, Suisse ;
 Dr Pedro Arriaga, ICASO, Belize City, Belize ;
 M. Javier Luis Hourcade Bellocq, GNP+, Buenos Aires, Argentine ;
 Dr Elisabeth Szumilin, Médecins sans Frontières, Paris, France ;
 Dr José M. Zuniga, IAPAC, Chicago, Etats-Unis d'Amérique.

Organismes des Nations Unies

Dr Oscar Echeverri, Banque mondiale, Washington DC, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr Jantine Jacobi, ONUSIDA, Ouganda ;
 Dr Chewee Luo, UNICEF, Botswana ;
 Dr C. Michon, ONUSIDA, Genève, Suisse.

Observateurs

Dr William Duncan, National Institutes of Health, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique ;
 M. David Stanton, USAID, Washington DC, Etats-Unis d'Amérique ;
 Dr J. Wecker, Fédération internationale de l'Industrie du Médicament, Genève, Suisse.

Siège de l'OMS

M. O. B. R Adams, Directeur, OSD ;
 Mme Y. Benjamin, HIV/CRE ;
 Dr A. Cassels, Directeur, HDE ;
 Dr H. Celton, Directeur, JMS ;
 Dr H. Dao, HIV/PRV ;
 Dr I. De Zoysa, Directeur, HIV/PRV ;
 Dr J. C. Emmanuel, Directeur, BCT ;
 Dr R. Gray, EDM ;
 Dr H. Hogerzeil, EDM ;
 Dr A. Kochi, Directeur, HIV/CRE ;
 Dr J. Larusdottir, Directeur par intérim, EHA ;
 Dr D. Makuto, Directeur, HIV/GIC ;
 Dr A. N. Mboi, Directeur, GWH ;
 Dr A. Mechbal, Directeur, HFS ;
 Dr W. Mpanju-Shumbusho, Directeur, HIV/SAP ;
 Dr M. G. Monteiro, Coordonnateur, MSD ;
 Dr P. Munderi, EDM ;
 Dr P. Nunn, STB ;

Dr J. Perriens, Directeur par intérim, HIV/CRE ;
 Dr S. Qazi, CAH ;
 Dr G. R. M. Rodier, Directeur, CSR ;
 Dr B. Samb, HIV/CRE ;
 Dr B. Saraceno, Directeur, MSD ;
 Dr S. Spinaci, Directeur exécutif, CMH ;
 Dr B. Schwartländer, Directeur, HIV/POL ;
 Dr D. Tarantola, Directeur, VAB et Conseiller principal auprès du Directeur général ;
 Dr T. Türmen, EXD/FCH ;
 Dr P. F. A. Van Look, Directeur, RHR ;
 Dr B. Varelzdis, HIV/CRE ;
 Dr G. Weiler, HIV/PRV

RÉUNION CONSULTATIVE INTERNATIONALE OMS SUR LES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX DU VIH/SIDA

22-23 MAI 2001, GENÈVE

Participants

Dr Christopher Armstrong, Québec, Canada
 Mme Jennypher Calderon, Bogota, Colombie
 Dr Alexandra Calmy, Genève, Suisse
 Dr Anupong Chitwarakorn, Nonthaburi, Thaïlande
 Dr Ottar Christiansen, Genève, Suisse
 Dr David A. Cooper, Sydney, Australie
 Mme Julie Davids, Philadelphie, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Marco Antônio de Ávila Vitória, Brasilia DF, Brésil
 Dr Kevin M. De Cock, Nairobi, Kenya
 Mme Isabelle de Vincenzi, Cercier, France
 Dr Rosana Del Bianco, Brasilia DF, Brésil
 M. Frank J. Devlyn, Evanston, Etats-Unis d'Amérique
 Dr William Duncan, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Mark Dybul, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Marta Segú Estruch, Barcelone, Espagne
 Dr Gilles Forget, Ottawa, Canada
 Dr Charles Gilks, Liverpool, Royaume-Uni
 Dr Norbert Gilmore, Montréal, Canada
 M. Gregg Gonsalves, New York, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Scott Hammer, New York, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Nicola Hargreaves, Lilongwe, Malawi
 M. Mark Harrington, New York, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Diane Havlir, San Diego, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Hakima Himmich, Casablanca, Maroc
 Dr Quarraisha Abdool Karim, Durban, Afrique du Sud
 Dr Michel Kazatchkine, Paris, France
 Dr Mathilde Krim, New York, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Eve M. Lackritz, Atlanta, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Joep Lange, Amsterdam, Pays-Bas
 M. Cheap Foh Low, Selangor, Malaisie

Dr Richard Marlink, Boston, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Eduardo Missoni, Rome, Italie
 Dr Peter Mugenyi, Kampala, Ouganda
 Dr Joia S. Mukherjee, Boston, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Kenrad Nelson, Etats-Unis d'Amérique
 Mme Dorothy Odhiambo, Nairobi, Kenya
 Dr Deborah Parham, Rockville, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Praphan Phanupak, Bangkok, Thaïlande
 Dr Tim Peto, Oxford, Royaume-Uni
 Mme Carole Presern, Londres, Royaume-Uni
 Dr Miriam Rabkin, New York, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Jean-Loup Rey, Paris, France
 Mme Jacqueline Rocha, São José do Rio Preto, Brésil
 Dr Wafaa El-Sadr, New York, Etats-Unis d'Amérique
 Dr N. M. Samuel, Chennai, Inde
 Dr Finn Schleimann, Copenhague, Danemark
 Dr Gary Slutkin, Chicago, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Papa Salif Sow, Dakar, Sénégal
 M. David Stanton, Washington DC, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Eric van Praag, Arlington, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Stefano Vella, Rome, Italie
 Dr Mark A. Wainberg, Montréal, Canada
 Dr Karl A. Western, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique
 Dr José M. Zuniga, Chicago, Etats-Unis d'Amérique.

Organismes des Nations Unies

Dr Makan Coulibaly, ONUSIDA, Côte d'Ivoire
 Dr Sheila Dutta, Banque mondiale, Washington DC, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Jacob Gayle, ONUSIDA, Genève, Suisse
 Dr David Hoos, UNICEF, New York, Etats-Unis d'Amérique
 Dr Joseph Perriens, ONUSIDA, Genève, Suisse
 Dr Badara Samb, ONUSIDA, Genève, Suisse
 Dr Bernhard Schwartländer, ONUSIDA, Genève, Suisse.

Secrétariat OMS

Dr Isabelle DeZoysa, HIV/FCH
 Dr Alex Gromyko, OMS/EURO
 Dr Vincent Habiyambere, HIV/FCH
 Dr Zuhair Hallaj, OMS/EMRO
 Dr Arata Kochi, HIV/FCH
 Dr V. Kumar, OMS/SEARO
 Dr Stefano Lazzari, CSR/EDC
 Dr Dan Makuto, HIV/FCH
 Dr Tshidi Moeti, OMS/AFRO
 Dr Paula Munderi, HIV/FCH
 Dr Jai Narain, OMS/SEARO
 Dr Gilles Pomerol, OMS/WPRO
 Dr Jonathan Quick, HTP/EDM
 Dr Mario Raviglione, HPS/LCH
 Dr Daniel Tarantola, DGO
 Dr Jihane Tawilah, OMS/EMRO
 Dr Tomris Türmen, EXD/FCH
 Dr Basil Vareldzis, HIV/FCH
 Dr Rosamund Williams, CPE/SMT
 Dr Fernando Zacarias, OMS/AMRO.