

## TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DE L'INFECTION À VIH CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT : VERS UN ACCÈS UNIVERSEL

Recommandations pour une approche de santé publique

# Mise à jour 2010



**Organisation  
mondiale de la Santé**

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS:

Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant : vers un accès universel: recommandations pour une approche de santé publique – Mise à jour 2010.

1.Thérapie antirétrovirale hautement active. 2.Infection à VIH – chimiothérapie. 3.Nourrisson. 4.Enfant. 5.Adolescent. 6.Ligne directrice. 7.Pays en développement. 1.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 259980 0

(Classification NLM: WC 503.2)

**© Organisation mondiale de la Santé 2011**

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone: +41 22 791 3264; télécopie: +41 22 791 4857; adresse électronique: [bookorders@who.int](mailto: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 aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci dessus (télécopie: +41 22 791 4806; adresse électronique: [permissions@who.int](mailto: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 ne signifie 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 a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

**TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL  
DE L'INFECTION À VIH  
CHEZ LE NOURRISSON  
ET L'ENFANT :  
VERS UN ACCÈS UNIVERSEL**

Recommandations pour  
une approche de santé publique

**Mise à jour 2010**



**Organisation  
mondiale de la Santé**



# TABLE DES MATIÈRES

|  |     |
|--|-----|
| Sigles et abréviations.....  | vi  |
| Résumé analytique .....  | 1   |
| 1. Introduction.....   | 9   |
| 2. Objectifs de ces lignes directrices .....   | 10  |
| 3. Élaboration de ces lignes directrices .....   | 11  |
| 4. Poser un diagnostic d'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant .....  | 16  |
| 5. Quand commencer un traitement antirétroviral chez le nourrisson et l'enfant .....   | 25  |
| 6. Par quoi commencer – les schémas thérapeutiques de première intention recommandés chez le nourrisson et l'enfant .....  | 32  |
| 7. Suivi clinique et biologique .....  | 44  |
| 8. Ce qu'il faut attendre lors des six premiers mois de traitement .....   | 50  |
| 9. Toxicité des ARV .....  | 52  |
| 10. Substitution d'ARV pour cause de toxicité chez le nourrisson et l'enfant .....   | 56  |
| 11. Échec d'un schéma thérapeutique de première intention ; quand changer de schéma thérapeutique.....   | 58  |
| 12. Les schémas thérapeutiques disponibles en cas d'échec thérapeutique.....   | 64  |
| 13. Aspects à prendre en considération chez le nourrisson et l'enfant présentant une tuberculose et une infection à VIH.....   | 69  |
| 14. Nutrition pour le nourrisson et l'enfant infectés par le VIH .....   | 82  |
| 15. Aspects à prendre en considération pour le TAR chez l'adolescent.....  | 90  |
| 16. Observance du TAR .....  | 92  |
| 17. Stratégies en cas d'échec des schémas thérapeutiques de deuxième intention.....  | 96  |
| 18. Résistance du VIH aux antirétroviraux.....   | 99  |
| <br>   |     |
| Annexe A: Members of the technical reference group on paediatric HIV care and treatment ...  | 104 |
| Annexe B: Profil de grade donné aux recommandations et niveaux de preuve .....   | 107 |
| Annexe C: WHO clinical staging of HIV for infants and children with established HIV infection....  | 111 |
| Annexe D: Presumptive and definitive criteria for recognizing HIV-related clinical events in infants and children with established HIV infection .....                       | 113 |
| Annexe E: Formulations d'ARV disponibles pour le nourrisson et l'enfant - Informations concernant la prescription et la posologie en fonction du poids du corps.....         | 119 |
| Annexe F: Serious, acute and chronic toxicities caused by ARV drugs .....  | 175 |
| Annexe G: Severity grading of selected clinical and laboratory toxicities most commonly seen with recommended antiretroviral drugs for children .....                        | 179 |
| Annexe H: Sexual maturity rating (Tanner staging) in adolescents .....   | 183 |
| Annexe I: Résumé des recommandations de l'OMS portant sur les examens biologiques pour la prise en charge clinique selon le niveau dont relève l'établissement de soins .... | 185 |
| Annexe J: Figures .....  | 189 |
| Annexe K: Références .....   | 202 |

Note : les annexes A, C, D, F, G, H et K sont en anglais dans ce document.

# TABLEAUX

|   |     |
|---|-----|
| Tableau 1 : Classer la qualité d'un corpus de données selon l'approche GRADE.....   | 13  |
| Tableau 2 : Mode d'évaluation de la force d'une recommandation.....   | 13  |
| Tableau 3 : Résumé des méthodes de test à utiliser chez le nourrisson et l'enfant.....  | 23  |
| Tableau 4 : Explication de la terminologie concernant l'âge utilisée dans ces recommandations .....   | 25  |
| Tableau 5 : Classification des maladies liées au VIH (stades cliniques de l'OMS).....   | 27  |
| Tableau 6 : Recommandations pour commencer un TAR chez le nourrisson et l'enfant ; mise à jour 2010 .....   | 29  |
| Tableau 7 : Recommandations pour commencer un TAR chez le nourrisson et l'enfant infectés par le VIH, en fonction du stade clinique et des marqueurs immunologiques.....  | 29  |
| Tableau 8 : Critères pour faire un diagnostic présomptif d'infection à VIH sévère chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 18 mois lorsqu'il n'est pas possible de mesurer la charge virale .....             | 30  |
| Tableau 9 : Exemples d'INTI et d'INNTI.....   | 33  |
| Tableau 10 : Récapitulatif des schémas thérapeutiques d'ARV de première intention privilégiés chez le nourrisson et l'enfant .....  | 42  |
| Tableau 11 : Schémas thérapeutiques de première intention à privilégier dans certaines situations particulières .....   | 43  |
| Tableau 12 : Paramètres biologiques pour le suivi du nourrisson et de l'enfant à la base, avant et pendant le TAR.....  | 47  |
| Tableau 13 : Toxicités sévères des ARV utilisés dans les schémas thérapeutiques de première intention chez l'enfant et le nourrisson, et substitutions d'ARV possibles.....   | 56  |
| Tableau 14 : Décider de changer pour un traitement de deuxième intention suite à un échec thérapeutique en s'aidant de la classification pédiatrique des stades cliniques de l'OMS.....                             | 59  |
| Tableau 15 : Décider de changer pour un schéma thérapeutique de deuxième intention suite à un échec thérapeutique, en fonction de la disponibilité du test de numération des CD4.....                               | 62  |
| Tableau 16 : Schémas thérapeutiques privilégiés de première et de deuxième intention .....  | 68  |
| Tableau 17 : Schémas thérapeutiques recommandés chez l'enfant et le nourrisson en cas d'échec thérapeutique sous un schéma thérapeutique de première intention.....   | 68  |
| Tableau 18 : Posologie de l'isoniazide, simplifiée et basée sur le poids (dose de 10 mg/kg/jour)  | 71  |
| Tableau 19 : Recommandations sur le moment où débiter un TAR lorsqu'un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine a été commencé chez un nourrisson ou un enfant infecté par le VIH.....                | 78  |
| Tableau 20 : Recommandations sur la prise en charge simultanée de la tuberculose et de l'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant chez qui une tuberculose est diagnostiquée alors qu'ils sont sous TAR ..... | 79  |
| Tableau 21 : Projet de définition d'un cas clinique d'IRIS associé à une tuberculose paradoxale .....   | 81  |
| Tableau 22 : Définitions des termes concernant la nutrition.....  | 84  |
| Tableau 23 : Indicateurs d'alerte précoce de résistance du VIH aux antirétroviraux de l'OMS .....   | 101 |

# ENCADRÉS

|   |    |
|---|----|
| Encadré 1 : Schéma thérapeutique de TAR de première intention standard .....  | 33 |
| Encadré 2 : Schéma thérapeutique privilégié pour le nourrisson ou l'enfant âgé de moins de 24 mois n'ayant jamais reçu de NVP et chez qui il n'existe pas d'exposition antérieure connue à la NVP .....         | 36 |
| Encadré 3 : Schéma thérapeutique initial privilégié chez le nourrisson ou l'enfant âgé de moins de 24 mois qui a été exposé à un INNTI .....  | 36 |
| Encadré 4 : Schéma thérapeutique de TAR alternatif recommandé chez le nourrisson et l'enfant en vue de simplifier la prise en charge des toxicités, des co-morbidités et des interactions médicamenteuses ..... | 37 |
| Encadré 5 : Schémas thérapeutiques à base de névirapine .....   | 42 |
| Encadré 6 : Schémas thérapeutiques à base d'éfavirenz .....   | 42 |
| Encadré 7 : Schémas thérapeutiques à base d'un inhibiteur de la protéase .....  | 43 |
| Encadré 8 : Évaluation clinique de référence chez l'enfant .....  | 45 |
| Encadré 9 : Évaluation biologique de référence chez l'enfant .....  | 46 |
| Encadré 10 : Principes directeurs de la prise en charge des toxicités liées aux ARV .....   | 55 |
| Encadré 11 : Critères de CD4 suggérant un échec immunologique .....   | 61 |
| Encadré 12 : Schémas thérapeutiques d'ARV privilégiés chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans présentant une co-infection tuberculose/VIH.....   | 73 |
| Encadré 13 : Schémas thérapeutiques d'ARV privilégiés chez l'enfant de 3 ans ou plus présentant une co-infection tuberculose/VIH.....   | 73 |
| Encadré 14 : Exemples de soutien aux soins palliatifs et de programmes de soins palliatifs.....   | 98 |

# SIGLES ET ABRÉVIATIONS

|              |  |                  |   |
|--------------|--|------------------|---|
| <b>3TC</b>   | lamivudine   | <b>ELISA</b>     | titrage immuno-enzymatique  |
| <b>ABC</b>   | abacavir   | <b>ETV</b>       | étravirine  |
| <b>ADN</b>   | acide désoxyribonucléique  | <b>FPV</b>       | fosamprénavir   |
| <b>AJR</b>   | apport journalier recommandé   | <b>FTC</b>       | emtricitabine   |
| <b>ALT</b>   | alanine aminotransférase   | <b>GR</b>        | gastro-résistant  |
| <b>AMPR</b>  | acétate de<br>médroxyprogestérone retard   | <b>GRADE</b>     | grade donné aux<br>recommandations, examen,<br>élaboration et évaluation<br>(en anglais <i>Grading of<br/>Recommendations,<br/>Assessment, Development<br/>and Evaluation</i> ) |
| <b>ARN</b>   | acide ribonucléique  | <b>HIVResNet</b> | Réseau mondial sur<br>la pharmacorésistance du VIH  |
| <b>ARV</b>   | antirétroviral (médicament)  | <b>HSV</b>       | infection par le virus de l'herpès  |
| <b>ATPE</b>  | aliments thérapeutiques prêts<br>à l'emploi  | <b>IAP</b>       | indicateurs d'alerte précoce  |
| <b>ATV</b>   | atazanavir   | <b>IDV</b>       | indinavir   |
| <b>AZT</b>   | zidovudine (appelée aussi ZDV)   | <b>INH</b>       | isoniazide  |
| <b>BCG</b>   | bacille de Calmette-Guérin<br>(vaccin)   | <b>INTI</b>      | inhibiteurs nucléosidiques de<br>la transcriptase inverse   |
| <b>CD4</b>   | lymphocyte T portant des<br>récepteurs CD4+  | <b>INNTI</b>     | inhibiteurs non nucléosidiques<br>de la transcriptase inverse   |
| <b>% CD4</b> | pourcentage de CD4+  | <b>IP</b>        | inhibiteur de la protéase   |
| <b>CDC</b>   | Centers for Disease Control and<br>Prevention  | <b>IRIS</b>      | syndrome inflammatoire de<br>reconstitution immunitaire<br>(en anglais <i>Immune<br/>reconstitution inflammatory<br/>syndrome</i> ou <i>IRIS</i> )                              |
| <b>CHAP</b>  | Children with HIV Antibody<br>Prophylaxis (essai clinique)                                 | <b>LBA</b>       | lavage broncho-alvéolaire   |
| <b>CMV</b>   | cytomégalovirus  | <b>LCR</b>       | liquide céphalo-rachidien   |
| <b>d4T</b>   | stavudine  | <b>LPV</b>       | lopinavir   |
| <b>DART</b>  | Development of Antiretroviral<br>Therapy (in Africa) (essai<br>clinique)                   | <b>MR</b>        | multirésistant(e)   |
| <b>DER</b>   | dépense énergétique au repos   | <b>NFV</b>       | nelfinavir  |
| <b>ddl</b>   | didanosine   | <b>NVP</b>       | névirapine  |
| <b>DOT</b>   | traitement sous surveillance<br>directe (en anglais <i>directly<br/>observed therapy</i> ) | <b>NVP-du</b>    | névirapine en dose unique   |
| <b>DRV</b>   | darunavir  |                  |   |
| <b>EFV</b>   | éfavirenz  |                  |   |



|                |  |                |   |
|----------------|--|----------------|---|
| <b>OMS</b>     | Organisation mondiale de la Santé                  | <b>TRG</b>     | Groupe technique de référence de l'OMS sur l'infection à VIH et le TAR pédiatriques (en anglais <i>Technical Reference Group on Paediatric HIV Care and Treatment</i> ) |
| <b>ONUSIDA</b> | Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida | <b>UE</b>      | Union Européenne  |
| <b>PCIME</b>   | prise en charge intégrée des maladies de l'enfant  | <b>UNICEF</b>  | Fonds des Nations pour l'Enfance  |
| <b>PCP</b>     | pneumopathie à <i>Pneumocystis jiroveci</i>        | <b>Up24 Ag</b> | test de recherche ultrasensible de l'antigène p24 Ag (en anglais <i>ultrasensitive p24 antigen</i> )  |
| <b>PCR</b>     | polymerase chain reaction (amplification génique)  | <b>VIH</b>     | virus de l'immunodéficience humaine   |
| <b>PENTA</b>   | Paediatric European Network for Treatment of AIDS  |                |   |
| <b>PTME</b>    | prévention de la transmission mère-enfant (du VIH) |                |   |
| <b>/r</b>      | ritonavir à faible dose                            |                |   |
| <b>R-ARV</b>   | résistance du VIH aux antirétroviraux              |                |   |
| <b>RTV</b>     | ritonavir  |                |   |
| <b>sida</b>    | syndrome d'immunodéficience acquise                |                |   |
| <b>SNC</b>     | système nerveux central                            |                |   |
| <b>SQV</b>     | saquinavir   |                |   |
| <b>T20</b>     | enfurvirtide                                       |                |   |
| <b>TAR</b>     | traitement antirétroviral                          |                |   |
| <b>TDF</b>     | ténofovir disoproxil fumarate                      |                |   |
| <b>TLIG</b>    | tests de libération de l'interféron gamma          |                |   |
| <b>TME</b>     | transmission mère-enfant                           |                |   |
| <b>TPI</b>     | traitement préventif par l'isoniazide              |                |   |
| <b>TPV</b>     | tipranavir   |                |   |



# RÉSUMÉ ANALYTIQUE

Des progrès considérables ont été réalisés au cours des dernières années en matière de diagnostic et de traitement du nourrisson et de l'enfant infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Dans ces domaines, il reste pourtant fort à faire pour élargir et renforcer efficacement les efforts de prévention et les services de traitement en faveur de ceux qui en ont besoin. Réduire la transmission mère-enfant (TME) est le moyen le plus efficace et le plus avantageux financièrement pour tenter de venir à bout de l'infection pédiatrique à VIH dans le monde. Selon une estimation, 45 % des femmes enceintes vivant avec le VIH ont reçu des antirétroviraux (ARV) en 2008 pour prévenir la transmission du VIH à leur enfant. Chaque jour, près de 1 200 enfants de moins de 15 ans sont encore infectés par le VIH, 90 % d'entre eux vivant dans des pays en développement. Pour eux, la transmission de la mère à l'enfant est la première cause de transmission.

Les nourrissons infectés par le VIH présentent souvent des symptômes cliniques au cours de leur première année de vie. En l'absence de traitement efficace, on estime qu'un tiers des nourrissons infectés mourront avant leur premier anniversaire et que la moitié mourra avant d'avoir deux ans. Bien que des avancées aient été enregistrées pour prévenir de nouvelles infections parmi les nourrissons et les enfants, des efforts plus importants sont nécessaires pour étendre davantage l'accès à des interventions efficaces de prévention et à des services de prise en charge et de traitement.

Un rapport publié en 2009, intitulé *Vers un accès universel : étendre les interventions prioritaires liées au VIH/sida dans le secteur de la santé*, décrit les progrès réalisés par les pays en vue de l'extension du traitement antirétroviral (TAR) chez l'enfant. En 2008, plus de 275 000 enfants ont reçu un TAR, contre 127 000 en 2006. Selon les estimations, ce chiffre représente 38 % du nombre d'enfants ayant besoin d'un TAR en utilisant les critères de 2006 pour commencer un traitement. Le nombre estimé de nourrissons et d'enfants remplissant les critères pour recevoir un TAR devra être revu sur la base des nouvelles recommandations contenues dans ce document.

Aujourd'hui les nourrissons et les enfants infectés par le VIH atteignent l'adolescence et l'âge adulte ; pour leur prise en charge, les difficultés ont donc évolué vers le traitement des pathologies aiguës et un traitement chronique de l'infection à VIH pour la vie entière. Malgré le risque élevé de mortalité précoce chez les nourrissons et les enfants infectés par le VIH, l'âge moyen pour commencer un traitement reste élevé en situation de ressources limitées.

D'importants obstacles à l'extension de la prise en charge pédiatrique persistent, notamment un dépistage limité du VIH, un manque de technologies simples et bon marché pour réaliser un test de diagnostic chez l'enfant âgé de moins de 18 mois, une insuffisance de ressources humaines capables de fournir la prise en charge nécessaire, un plaidoyer et une prise de conscience insuffisants par rapport à l'efficacité du TAR chez l'enfant, un manque de recul concernant l'utilisation de lignes directrices simplifiées et standardisées portant sur le traitement, la disponibilité limitée de formulations pédiatriques d'ARV faciles à utiliser et d'un prix raisonnable. Dans de nombreux pays, les systèmes de santé demeurent incapables de répondre aux besoins pour assurer une couverture nationale au TAR pédiatrique. Par conséquent, trop peu d'enfants ont commencé un TAR en situation de ressources limitées. De plus, la nécessité de traiter un nombre croissant d'enfants infectés par le VIH illustre l'importance capitale de prévenir en premier lieu la transmission du virus de la mère à l'enfant.

Les lignes directrices de l'OMS *Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant* sont basées sur une approche de santé publique pour la prise en charge du VIH. Actualisées en 2010, ces lignes directrices concordent avec les lignes directrices adoptées sur le traitement chez l'adulte, la femme enceinte et pour la prévention de la transmission mère-enfant (PTME).

Les lignes directrices actuelles vont dans le sens de l'engagement de l'OMS pour faire en sorte que les nourrissons et les enfants puissent avoir un accès universel à la prévention, à la prise en charge, ainsi qu'au traitement de l'infection à VIH.

## Résumé des changements

---

### Un diagnostic de l'infection à VIH plus précoce et plus précis

- Établir à la naissance ou peu après la naissance si le nourrisson a été (ou est) exposé ou non au VIH
- Faire un test VIH chez le nourrisson âgé de 4 à 6 semaines exposé au VIH en utilisant des tests virologiques
- Nouvelles normes de qualité pour les tests sérologiques et virologiques

### Début plus précoce du TAR

- Nourrissons et enfants < 2 ans : Commencer un TAR dès le diagnostic posé
- Enfants  $\geq$  2 ans et < 5 ans : Pourcentage de CD4  $\leq$  25 % ou nombre de CD4  $\leq$  750 cellules/mm<sup>3</sup>
- Enfants  $\geq$  5 ans : Nombre de CD4  $\leq$  350 cellules/mm<sup>3</sup>

### Antirétroviraux d'utilisation simplifiée pour les schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention

- Soutien permanent à l'utilisation d'associations de médicaments en doses fixes
- Utilisation d'inhibiteurs de la protéase chez le nourrisson exposé à un INNTI
- Recommandation de schémas thérapeutiques standards à privilégier

### Ce qu'il faut attendre lors des 6 premiers mois de traitement

- Signes et symptômes attendus lors du traitement initial

### Encourager une surveillance particulière de la nutrition chez l'enfant sous TAR

- Importance de l'évaluation nutritionnelle et des besoins nutritionnels chez le nourrisson et chez l'enfant sous TAR

### Un suivi plus stratégique de l'efficacité et de la toxicité des antirétroviraux

- Il faut savoir qu'un meilleur suivi biologique peut probablement permettre d'obtenir chez l'enfant de meilleurs résultats sous TAR, une meilleure prise en charge des réactions indésirables et peut-être la survenue moins fréquente d'une résistance aux antirétroviraux; mais l'absence de suivi biologique ne doit pas être un obstacle pour commencer un TAR
- Un guide simple pour le suivi clinique habituel
- Si le test de la mesure de la charge virale est faisable, une approche par phase de l'utilisation de ce test améliorera l'identification de l'échec thérapeutique

### Renforcer l'observance du traitement

- Bien qu'il soit impossible de formuler des recommandations du fait de l'insuffisance des données, ce document donne une description des principes importants pour favoriser l'amélioration de l'observance.

## Liste des recommandations

---

### Poser un diagnostic d'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant

---

1. Il est vivement recommandé que les tests sérologiques du VIH réalisés pour le diagnostic clinique aient une sensibilité minimum de 99 % et une spécificité de 98 % dans des laboratoires où les conditions sont standardisées, validées et de qualité garantie.  
Chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 18 mois : le test sérologique est utilisé pour déterminer l'exposition au VIH  
Chez l'enfant âgé de plus de 18 mois : le test sérologique est utilisé comme test diagnostique
2. Il est vivement recommandé que les tests virologiques du VIH utilisés pour le diagnostic clinique (habituellement à l'âge de 6 semaines ou par la suite) aient une sensibilité d'au moins 95 % (idéalement supérieure à 98 %), et une spécificité de 98 % ou plus, dans des laboratoires où les conditions sont standardisées, validées et de qualité garantie.
3. Il est vivement recommandé d'utiliser un test virologique du VIH pour faire le diagnostic d'une infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 18 mois.
4. Pour faire un test virologique du VIH chez un nourrisson ou un enfant, il est vivement recommandé d'utiliser les tests suivants (et les types d'échantillons respectifs) :  
ADN du VIH sur échantillon de sang total ou sur gouttes de sang séché  
ARN du VIH dans le plasma ou sur gouttes de sang séché  
Recherche d'antigène p24 ultrasensible dans le plasma ou sur gouttes de sang séché.
5. Chez tous les nourrissons exposés au VIH, il est vivement recommandé de réaliser un test virologique du VIH à l'âge de 4 à 6 semaines, ou à la première occasion qui suivra.
6. Chez le nourrisson dont le premier test virologique donne un résultat positif, il est vivement recommandé de commencer sans tarder un TAR et de prélever parallèlement un second échantillon pour confirmer le résultat positif du premier test virologique. Ne pas retarder le TAR. Un début immédiat du TAR permet de sauver la vie des nourrissons infectés par le VIH ; il ne faut pas retarder le TAR en attendant le résultat du test de confirmation. (Si le test virologique n'est pas disponible, voir la recommandation 13).
7. Il est vivement recommandé que le résultat du test virologique réalisé chez un nourrisson revienne le plus rapidement possible vers le service, le nourrisson, sa mère ou la personne qui s'occupe de lui, quatre semaines au plus tard après le prélèvement de l'échantillon. Pour permettre un début rapide du TAR chez le nourrisson, la mère doit être informée le plus rapidement possible si le résultat de test revient positif.
8. Chez le nourrisson dont l'exposition au VIH n'est pas connue ou est incertaine, il est vivement recommandé d'établir son statut d'exposition au VIH au moment ou autour de la naissance, ou lors de sa première consultation postnatale (habituellement à la 4<sup>ème</sup> ou 6<sup>ème</sup> semaine), ou à toute autre consultation de l'enfant.
9. Chez le nourrisson exposé au VIH et bien portant, il est vivement recommandé de réaliser un test sérologique du VIH autour de l'âge de 9 mois (ou au moment de la dernière visite de vaccination). Si le test sérologique est réactif à 9 mois, il faut réaliser un test virologique afin d'identifier les nourrissons qui ont besoin d'un TAR.
10. Chez le nourrisson présentant des signes ou des symptômes suggérant une infection à VIH, il est vivement recommandé de réaliser un test sérologique du VIH puis, si celui-ci est positif (réactif), un test virologique.

11. Chez le nourrisson ou l'enfant allaité au sein, il est vivement recommandé de ne pas arrêter l'allaitement dans le seul but de réaliser un test diagnostique du VIH.
12. Chez l'enfant âgé de 18 mois ou plus chez qui une infection à VIH ou une exposition au VIH est suspectée, il est vivement recommandé de réaliser un test sérologique du VIH en utilisant l'algorithme de diagnostic standard du test sérologique du VIH chez l'adulte.
13. Chez le nourrisson malade chez qui des signes et des symptômes font suspecter une infection à VIH, il est vivement recommandé, en l'absence de test virologique, de réaliser un test sérologique et d'utiliser l'algorithme clinique du diagnostic clinique présomptif de l'infection à VIH.

## **Quand commencer un traitement antirétroviral chez le nourrisson et l'enfant**

---

### **Chez le nourrisson**

1. Commencer un TAR chez tout nourrisson infecté par le VIH dont le diagnostic est posé au cours de la première année de vie, quel que soit le nombre de CD4 ou le stade clinique de l'OMS.

### **Chez l'enfant**

2. Commencer un TAR chez tout enfant infecté par le VIH et âgé de 12 à 24 mois, quel que soit le nombre de CD4 ou le stade clinique de l'OMS.
3. Commencer, quel que soit le stade clinique de l'OMS, un TAR chez tout enfant infecté par le VIH et âgé de 24 à 59 mois, si l'un des deux paramètres suivants est au-dessous du seuil donné : nombre de CD4  $\leq$  750 cellules/mm<sup>3</sup> ou pourcentage de CD4  $\leq$  25 %.
4. Commencer un TAR chez tout enfant infecté par le VIH âgé de plus de 5 ans et dont le nombre de CD4 est  $\leq$  350 cellules/mm<sup>3</sup> (comme chez l'adulte), quel que soit le stade clinique de l'OMS.
5. Commencer un TAR chez tout enfant infecté par le VIH présentant un stade clinique 3 ou 4 de l'OMS pour l'infection à VIH, quel que soit le nombre de CD4.
6. Commencer un TAR chez l'enfant âgé de moins de 18 mois chez qui un diagnostic clinique présomptif d'infection à VIH a été posé.

## **Par quoi commencer – les schémas thérapeutiques de première intention recommandés chez le nourrisson et l'enfant**

---

### **Chez le nourrisson**

1. Chez le nourrisson qui n'a pas été exposé aux ARV, commencer un TAR composé de névirapine (NVP) + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).
2. Chez le nourrisson qui a été exposé à la NVP ou à un autre INNTI pris par la mère ou le nourrisson dans le cadre d'un traitement pour la mère ou de la PTME, commencer un TAR composé de lopinavir/ritonavir (LPV/r) + 2 INTI.
3. Chez le nourrisson dont l'exposition aux ARV n'est pas connue, commencer un TAR composé de NVP + 2 INTI.

### **Chez l'enfant**

4. Chez l'enfant âgé de 12 à 24 mois qui a été exposé à la NVP ou à un autre INNTI pris par la mère ou le nourrisson dans le cadre d'un traitement pour la mère ou de la PTME, commencer un TAR composé de LPV/r + 2 INTI.

5. Chez l'enfant âgé de 12 à 24 mois qui n'a pas été exposé à un INNTI, commencer un TAR composé de NVP + 2 INTI.
6. Chez l'enfant de plus de 24 mois et de moins de 3 ans, commencer un TAR composé de NVP + 2 INTI.
7. Chez l'enfant âgé de 3 ans ou plus, commencer un TAR contenant de la NVP ou de l'éfavirenz (EFV) + 2 INTI.
8. Chez le nourrisson et l'enfant, la base de nucléosidiques des schémas thérapeutiques de TAR doit être, par ordre de préférence, l'un des suivants :  
Lamivudine (3TC) + zidovudine (AZT) ou 3TC + abacavir (ABC) ou 3TC + stavudine (d4T)

### **Chez le nourrisson et l'enfant présentant des pathologies particulières**

9. Chez l'enfant âgé de plus de 3 ans présentant une tuberculose, le schéma thérapeutique à privilégier est EFV + 2 INTI.
10. Chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 3 ans présentant une tuberculose, les schémas thérapeutiques à privilégier sont NVP + 2 INTI ou un schéma thérapeutique associant trois nucléosidiques.
11. Chez l'enfant ou l'adolescent présentant une anémie sévère (< 7,5 g/dl) ou une neutropénie sévère (< 0,5/mm<sup>3</sup>), le schéma thérapeutique à privilégier est NVP + 2 INTI (éviter l'AZT).
12. Chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans présentant une hépatite B, le schéma thérapeutique à privilégier est ténofovir (TDF) + emtricitabine (FTC) ou 3TC + INNTI.

## **Suivi clinique et biologique**

---

### **Suivi du nombre de CD4**

1. Un test de numération des CD4 doit être effectué au moment où le diagnostic de l'infection à VIH est posé, puis tous les 6 mois. Le suivi de la numération des CD4 doit être plus fréquent quand leur nombre s'approche du seuil pour commencer un TAR.
2. Un test de numération des CD4 doit être effectué avant de commencer un TAR.
3. Un test de numération des CD4 doit être effectué tous les 6 mois après avoir commencé un TAR.
4. Faire un test de numération des CD4 en cas de survenue d'une nouvelle pathologie définissant l'un des stades cliniques de l'OMS, notamment en cas de cassure de la courbe de croissance ou de retard dans le développement neurologique.
5. Lorsque les capacités pour réaliser un test de numération des CD4 sont limitées, faire des tests de numération des CD4 ciblés pour évaluer l'importance des pathologies cliniques.

### **Suivi de la charge virale**

6. Un test de mesure de la charge virale est souhaitable avant de commencer un TAR, mais il n'est pas indispensable.
7. Quand cela est possible, la charge virale doit être mesurée pour confirmer un échec clinique ou un échec immunologique avant de changer le schéma thérapeutique.

### **Suivi clinique et biologique systématique**

8. Le taux d'hémoglobine de référence (et si possible le nombre de leucocytes de référence) doit être déterminé au moment du début du TAR.

9. En cas d'utilisation d'un schéma thérapeutique contenant de l'AZT chez le nourrisson et l'enfant, mesurer le taux d'hémoglobine 8 semaines après le début du traitement, ou plus fréquemment selon les symptômes.
10. La croissance, le développement et la nutrition doivent être suivis tous les mois.
11. Le suivi biologique de la toxicité des ARV doit être orienté en fonction des symptômes.

## **Échec d'un schéma thérapeutique de première intention ; quand changer de schéma thérapeutique**

---

1. Le changement d'un schéma thérapeutique de première intention pour un schéma thérapeutique de deuxième intention est recommandé quand :
  - Un échec clinique est constaté et/ou
  - Un échec immunologique est constaté et/ou
  - Un échec virologique est constaté.
2. Un échec clinique est défini par l'apparition ou la réapparition d'évènements définissant un stade 3 ou 4 de l'OMS, après au moins 24 semaines sous TAR, chez un enfant observant son traitement.
3. Un échec immunologique est défini chez l'enfant lorsqu'il atteint le seuil immunologique en fonction de son âge (ou y retourne) après au moins 24 semaines sous TAR, alors qu'il observe son traitement, le seuil étant :
  - CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup> ou pourcentage de CD4 < 10 % chez un enfant âgé de 2 ans à moins de 5 ans.
  - CD4 < 100 cellules/mm<sup>3</sup> chez un enfant âgé de 5 ans ou plus.
4. Un échec virologique est défini par une charge virale persistant au-dessus de 5000 copies d'ARN/ml, après au moins 24 semaines sous TAR, chez un enfant observant son traitement.

## **Choix des schémas thérapeutiques de deuxième intention en cas d'échec thérapeutique**

---

1. Après l'échec d'un schéma thérapeutique de première intention contenant un INNTI, il est recommandé d'utiliser un schéma thérapeutique de TAR de deuxième intention associant un IP potentialisé et 2 INTI.
2. Le LPV/r est l'IP potentialisé à privilégier dans un schéma thérapeutique de TAR de deuxième intention après l'échec d'un schéma thérapeutique de première intention à base d'INNTI.
3. Après l'échec d'un schéma thérapeutique de première intention contenant AZT+3TC ou d4T+3TC, l'association ABC+3TC est l'option à privilégier comme base d'INTI pour le TAR de deuxième intention ; ABC+ddl est une alternative.
4. Après l'échec d'un schéma thérapeutique de première intention contenant ABC+3TC, l'association AZT+3TC est l'option à privilégier comme base d'INTI pour le TAR de deuxième intention ; AZT+ddl est une alternative.



## Aspects à prendre en considération chez le nourrisson et l'enfant présentant une tuberculose et une infection à VIH

---

### Traitement préventif par l'isoniazide

1. Tout nourrisson ou enfant exposé à la tuberculose par contact domestique, mais qui ne présente pas de signes de tuberculose active, doit commencer un traitement préventif par l'isoniazide (TPI).
2. Un enfant vivant avec le VIH (âgé de plus de 12 mois, y compris s'il a été traité auparavant pour une tuberculose) qui a peu de chances d'avoir une tuberculose active, et qui n'est pas connu pour être exposé à la tuberculose, doit recevoir un TPI pendant 6 mois ; ce TPI doit faire partie de l'éventail complet de la prise en charge de son infection à VIH.
3. Un nourrisson vivant avec le VIH qui a peu de chances d'avoir une tuberculose active, et qui n'est pas connu pour avoir été exposé à la tuberculose, ne doit pas recevoir de TPI dans le cadre de l'éventail complet de la prise en charge de son infection à VIH.
4. La dose d'isoniazide (INH) recommandée pour le traitement préventif en cas de co-infection VIH/tuberculose est de 10 mg/kg/jour pendant 6 mois (maximum 300 mg/jour).

### Le nourrisson et l'enfant chez qui sont diagnostiquées une tuberculose et une infection à VIH

5. Tout enfant présentant une tuberculose évolutive active doit immédiatement commencer un traitement antituberculeux, puis commencer un TAR dans les 8 semaines qui suivent et dès que le traitement antituberculeux est bien toléré, quel que soit le nombre de CD4 ou le stade clinique.
6. Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans prenant un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine, le schéma thérapeutique de première intention privilégié associe 2 INTI + NVP ou 3 INTI.
7. Chez l'enfant de plus de 3 ans prenant un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine, le schéma thérapeutique de première intention privilégié associe 2 INTI + EFV.
8. Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 2 ans ayant été exposés à la NVP et prenant un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine, le schéma thérapeutique de première intention privilégié associe trois INTI.

### Le nourrisson et l'enfant infectés par le VIH qui développent une tuberculose sous TAR

9. Tout enfant doit commencer immédiatement un traitement antituberculeux sitôt le diagnostic de tuberculose établi ; le TAR doit être continué.
10. Il est nécessaire de faire des ajustements au TAR pour diminuer le risque potentiel de toxicité et d'interactions médicamenteuses :
  - Si le schéma thérapeutique reçu associe 2 INTI + NVP, substituer l'EFV à la NVP si l'enfant est âgé de 3 ans ou plus.
  - Si le schéma thérapeutique reçu associe 2 INTI + NVP et que la substitution avec l'EFV n'est pas possible, s'assurer que la NVP est administrée à la dose maximum de 200 mg/m<sup>2</sup> par dose deux fois par jour.
  - Si le schéma thérapeutique reçu contient du LPV/r, envisager de rajouter du RTV à proportion LPV:RTV de 1:1, afin d'atteindre la dose thérapeutique complète de LPV.

## Aspects nutritionnels à prendre en considération chez le nourrisson et l'enfant infectés par le VIH

---

1. L'état nutritionnel d'un enfant infecté par le VIH doit être évalué régulièrement, avec une mesure de la taille et du poids à chaque visite programmée, particulièrement une fois le TAR commencé.
2. Un enfant symptomatique, qu'il soit ou non sous TAR, qui présente une pathologie augmentant ses besoins énergétiques (ex. une tuberculose, une pneumopathie chronique, une infection opportuniste chronique ou une affection maligne), ou qui présente une perte de poids ou une croissance insuffisante, doit recevoir un apport énergétique supplémentaire de 25 % à 30 %.
3. La prise en charge d'un enfant infecté par le VIH présentant une malnutrition sévère est similaire à celle d'un enfant qui n'est pas infecté, et l'enfant doit recevoir 50 % à 100 % d'énergie supplémentaire.
4. Un enfant infecté par le VIH doit recevoir tous les jours l'apport journalier recommandé (AJR) en micronutriments. Si cette dose ne peut être assurée par le biais de l'alimentation, ou si l'enfant présente des signes de carence, il doit alors recevoir des suppléments.
5. Entre l'âge de 6 mois et 59 mois, un enfant infecté par le VIH doit recevoir une supplémentation en vitamine A à dose très élevée, suivant les lignes directrices concernant l'enfant qui n'est pas infecté.
6. Un enfant infecté par le VIH qui présente une diarrhée doit recevoir au cours de sa prise en charge une supplémentation en zinc, suivant les lignes directrices concernant l'enfant qui n'est pas infecté.
7. Les mères de nourrissons et de jeunes enfants infectés par le VIH sont fortement encouragées à faire un allaitement exclusif au sein jusqu'à l'âge de 6 mois et à continuer à allaiter par la suite, selon les recommandations pour la population générale (c'est-à-dire jusqu'à l'âge de 2 ans et au-delà).

## Observance du TAR

---

1. L'observance du TAR doit être facilitée par l'utilisation de boîtes de médicaments/de calendriers/d'agendas, ou par tout moyen pouvant être utile.

# 1. INTRODUCTION

Selon les estimations, 430 000 nourrissons et enfants ont été nouvellement infectés par le VIH dans le monde en 2008, et 90 % de ces cas étaient dus à la TME. Entre 280 000 et 360 000 cas d'infection se sont produits au moment du travail et de la période péripartum. La majorité des autres infections à VIH ont eu lieu au cours de l'allaitement au sein.

Dans le monde, près de 276 000 enfants ont reçu un TAR en 2008, alors qu'ils étaient 127 300 en 2006 [1, 2]. Selon les estimations, ce chiffre représente 38 % du nombre d'enfants ayant besoin d'un TAR en utilisant les critères de 2006 pour commencer un traitement. Le nombre estimé de nourrissons et d'enfants remplissant les critères pour recevoir un TAR devra être revu sur la base des nouvelles recommandations contenues dans ce document. Les nourrissons et les enfants infectés par le VIH survivent, entrent dans l'adolescence puis l'âge adulte, et ainsi le défi de fournir une prise en charge du VIH se transforme en défi de fournir pour la vie entière à la fois une prise en charge des pathologies aiguës et une prise en charge d'une maladie chronique. Malgré le risque élevé de mortalité précoce chez les enfants infectés par le VIH, l'âge moyen pour commencer un traitement reste élevé chez les enfants en situation de ressources limitées.

Par exemple, dans une cohorte de plus de 2400 enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest, l'âge moyen pour commencer un TAR était de 4,9 ans [3]. Depuis la publication par l'OMS en 2006 des recommandations pour le TAR chez le nourrisson et l'enfant [4], des données suggèrent qu'un début précoce du TAR permet de sauver des vies [5]. Chez le nourrisson infecté par le VIH pendant la grossesse ou autour du moment de la naissance, l'infection à VIH progresse très rapidement au cours des premiers mois, évoluant vers le sida et conduisant souvent au décès. Pour chaque nourrisson, il est important de déterminer à la naissance s'il a été exposé ou non au VIH. Les nourrissons exposés doivent avoir accès à un diagnostic précoce, prérequis nécessaire au commencement précoce d'un TAR. On estime actuellement que le test diagnostique n'est réalisé que chez 15 % seulement des nourrissons au cours de leurs deux premiers mois de vie.

Les lignes directrices de l'OMS pour l'utilisation du TAR chez le nourrisson et l'enfant sont basées sur une approche de santé publique pour la prise en charge du VIH [6]. Actualisées en 2010, ces lignes directrices concordent avec les lignes directrices adoptées sur le traitement chez l'adulte, la femme enceinte et pour la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) (en anglais <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en>).

**Des informations détaillées sur la posologie des ARV se trouvent dans l'annexe E.**

**Attention, ces informations peuvent être mises à jour entre deux publications.  
Pour connaître les dernières informations mises à jour, il est conseillé aux lecteurs de consulter  
le site Web (en anglais seulement) :**  
<http://www.who.int/hiv/topics/paediatric/en/index.html>

## 2. OBJECTIFS DE CES LIGNES DIRECTRICES

Les lignes directrices sur le traitement servent de cadre de référence pour sélectionner les schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention les plus puissants et les plus facilement réalisables pour la prise en charge des nourrissons et des enfants infectés par le VIH.

Ces lignes directrices traitent du diagnostic de l'infection à VIH et envisagent le TAR dans différentes situations, par exemple quand un nourrisson ou un enfant est co-infecté par le VIH et la tuberculose, ou quand il a été exposé à des ARV soit dans le cadre de la PTME soit par le biais de l'allaitement au sein quand une mère infectée par le VIH reçoit un TAR. Ces lignes directrices traitent aussi de l'importance de la nutrition et de la gravité de la malnutrition chez l'enfant infecté par le VIH, en particulier dans le cadre de la fourniture du TAR. L'observance du traitement et la résistance aux antirétroviraux sont examinées. Un chapitre porte sur le TAR chez l'adolescent et donne brièvement les grandes lignes des questions clés liées au traitement et à la prise en charge pour ce groupe d'âge.

L'OMS reconnaît le besoin de renforcer les systèmes de santé afin de maximiser la qualité et les avantages à long terme du TAR. Pour sauver des vies, il est nécessaire d'améliorer l'accès au dépistage du VIH pour les nourrissons et les enfants. L'incapacité de diagnostiquer l'infection à VIH le plus tôt possible chez le nourrisson et l'enfant limite considérablement l'accès au TAR et la possibilité de commencer celui-ci au moment le plus opportun. Afin de guider le moment où commencer un TAR et pour faire en sorte que ce traitement reste efficace le plus longtemps possible, il est crucial d'avoir un accès fiable à des tests immunologiques permettant d'évaluer le niveau de CD4 chez les enfants.

Ces lignes directrices s'adressent principalement aux comités consultatifs sur le traitement, aux responsables de programmes nationaux de lutte contre le sida et aux autres hauts responsables impliqués dans la planification des stratégies nationales et internationales de prise en charge du VIH chez le nourrisson et l'enfant en situation de ressources limitées. Certains aspects de ces lignes directrices, tels que les informations simplifiées d'administration (annexe E), sont également conçus pour être utilisés auprès du patient sur le terrain.

## 3. ÉLABORATION DE CES LIGNES DIRECTRICES

Depuis la publication en 2004 des premiers éléments d'orientation sur le TAR chez le nourrisson et l'enfant, des progrès considérables ont été réalisés en matière de diagnostic et de traitement de l'infection à VIH. Le Groupe technique de référence de l'OMS sur l'infection à VIH et le TAR pédiatriques (TRG, pour *Technical Reference Group on Paediatric HIV/ART Care*)<sup>i</sup> a été initialement constitué en 2005 en vue d'élaborer des recommandations pour l'extension de la prise en charge de l'infection pédiatrique à VIH et de son traitement. Il s'est de nouveau réuni en avril 2008 pour passer en revue les nouvelles données sur l'utilisation du TAR chez le nourrisson. Le TRG s'est encore retrouvé en décembre 2009 pour passer en revue les recommandations pédiatriques liées à ces questions et récemment mises à jour dans les lignes directrices de l'OMS *Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent* [7], *WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children* [8], et les recommandations sur la prévention et la prise en charge de la tuberculose adoptées en 2010.

### 3.1 Processus d'élaboration des lignes directrices

---

À l'origine, un sous-groupe du TRG a commencé à identifier en 2006 les questions essentielles à passer en revue. Le travail préliminaire a notamment consisté à préparer l'examen systématique des données disponibles et le profil de grade donné aux recommandations, à l'examen, à l'élaboration et à l'évaluation (en anglais *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – GRADE*) concernant les questions suivantes :

- Quand faire un dépistage du VIH chez le nourrisson ?
- Quand commencer un TAR chez le nourrisson et l'enfant ?
- Par quels schémas thérapeutiques de TAR commencer chez le nourrisson et l'enfant ?

Le TRG a également mis à jour les recommandations et articulé des principes élémentaires sur la base de l'examen ciblé des données (et, quand cela a été possible, sur leur profil de GRADE) concernant :

- le suivi clinique et biologique du nourrisson et de l'enfant sous TAR
- quand changer de schéma thérapeutique de TAR
- le traitement et la prise en charge du nourrisson et de l'enfant co-infectés par le VIH et la tuberculose
- l'évaluation et les besoins nutritionnels du nourrisson et de l'enfant sous TAR
- les approches pour encourager et soutenir l'observance du TAR.

Les stratégies utilisées par le Groupe Cochrane pour le VIH/sida (en anglais *Cochrane HIV/AIDS group*) pour identifier les données disponibles à soumettre à un examen systématique, ainsi que pour réaliser les méta-analyses et les profils de GRADE, ont suivi la méthodologie décrite dans *The Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (Version 5.0.2 ; septembre 2009 pour la dernière mise à jour <http://www.cochrane-handbook.org/>).

Lorsque les données n'ont pas pu être vérifiées par une méta-analyse et/ou un profil de GRADE, des recherches systématiques ont été menées par chaînes de recherche et mots-clés pertinents dans des bases de données électroniques (Medline/Pubmed, Embase, CENTRAL), des bases de données de conférences (Aegis, AIDSearch, NLM Gateway et des recherches manuelles) et dans des registres des essais cliniques (<http://clinicaltrials.gov/>, [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com), [www.pactr.org](http://www.pactr.org)).

---

(i) Une liste des membres du TRG se trouve dans l'annexe A.

Pour chaque recommandation proposée, le TRG a examiné le profil des données compilées, selon le processus de l'OMS pour l'élaboration des lignes directrices. Ce processus comprend notamment une étude de la qualité des données disponibles et une analyse des risques et des avantages, de la valeur et de l'acceptabilité, de la faisabilité et des coûts. Le groupe est parvenu à un consensus pour les recommandations finales [9-11]. Les données qui ont servi à élaborer ces lignes directrices sont disponibles sur la page Web Infection pédiatrique à VIH et traitement de l'enfant vivant avec le VIH (en anglais *Paediatric HIV and treatment of children living with HIV*: <http://www.who.int/hiv/topics/paediatric/en/index.html>).

Les critères utilisés pour évaluer la qualité de ces données, et la terminologie employée pour la classer, sont décrits dans le tableau 2. Quand les données disponibles n'étaient pas suffisantes, les recommandations se sont basées sur les avis du groupe de référence pour énoncer les meilleures pratiques à suivre. Dans ce document, les recommandations ont été établies selon deux grades : « forte » et « soumise à conditions », en fonction de la terminologie définie dans le tableau 2. Quand il n'a pas été possible de faire de recommandation, le groupe de référence a indiqué, le cas échéant, le besoin urgent de recherche. Il convient de noter que, lorsque des recommandations ont été faites sur la base de données de qualité faible ou très faible, il est crucial que des recherches plus approfondies apportent des informations supplémentaires pour étayer davantage ces recommandations.

Pour chacun des thèmes principaux, un groupe de travail a été constitué. Chaque groupe a été dirigé par des experts du TRG. Un examen collégial a ainsi pu être réalisé par le biais de ces groupes de travail individuels (ou sous-groupes). Ces groupes de travail se sont mis en réseau avec la communauté élargie des experts en traitement de l'infection pédiatrique à VIH afin de recueillir les points de vue scientifiques et pratiques actuels sur les questions pertinentes pour l'élaboration de ces lignes directrices. L'un des groupes de travail, le Groupe de travail sur les ARV pédiatriques, s'est réuni physiquement et par téléconférence à de nombreuses reprises pour passer en revue les données les plus récentes sur la pharmacologie des ARV pédiatriques, puis les compiler dans une version mise à jour de l'annexe E. Un des autres groupes de travail, un sous-groupe du TRG, a travaillé sur la tuberculose chez le nourrisson et l'enfant infectés par le VIH, participant à l'élaboration des recommandations pour la prévention et la prise en charge de la tuberculose pour le compte de ces lignes directrices.

Après ces différentes consultations, les lignes directrices révisées ont été réunies dans un avant-projet et soumises au TRG et aux groupes de travail pour un dernier examen. Toutes les réactions ont été prises en compte et traitées dans l'avant-projet final. Les désaccords ont été résolus au cours de discussions de consensus lors de rencontres ou d'échanges électroniques.

Les recommandations proposées ont été examinées en utilisant un outil d'analyse risques/avantages. Cet outil consiste en un tableau étudiant les domaines suivants : recommandations existantes et recommandations proposées, éléments de preuve pour les résultats jugés essentiels (mortalité, progression de l'infection et réactions indésirables graves), risques et avantages de la mise en œuvre de la recommandation, acceptabilité, coûts, faisabilité, classement suggéré pour la recommandation (forte ou soumise à conditions), lacunes et besoins en matière de recherche. Le groupe a mis un accent particulier sur la nécessité d'assurer équité, accès et couverture.

## 3.2 Comprendre les recommandations de l'OMS basées sur des données factuelles

Dans ces lignes directrices, chaque recommandation est évaluée en tant que recommandation forte ou recommandation soumise à conditions, sur la base du profil de GRADE des données disponibles. L'approche GRADE comporte des estimations sur le rapport risques/avantages, l'acceptabilité (valeurs et préférences), le coût et la faisabilité. Les valeurs et les préférences peuvent différer selon les résultats souhaités, ou il peut exister des incertitudes quant à savoir si l'intervention proposée représente une utilisation rationnelle des ressources. Dans certaines situations, et malgré des avantages évidents, il ne sera peut-être pas faisable de mettre en œuvre certaines des recommandations proposées.

### 3.2.1 Qualité des données et scores récapitulatifs

L'approche évalue la qualité des données disponibles et attribue un score récapitulatif à la qualité ainsi évaluée. Les essais cliniques de bonne qualité méthodologique, randomisés et contrôlés, obtiennent les scores récapitulatifs les plus élevés. Un score récapitulatif élevé indique que l'estimation de l'effet (souhaité ou indésirable) suggéré par les données disponibles est proche de l'effet existant en réalité. Il n'est pas toujours possible de préparer un profil de GRADE pour chaque intervention.

**Tableau 1 : Classer la qualité d'un corpus de données selon l'approche GRADE**

|                    |   |   |
|--------------------|---|---|
| <b>Bonne</b>       | = | Il est très improbable que des recherches supplémentaires modifient la certitude vis-à-vis de l'estimation de l'effet.  |
| <b>Moyenne</b>     | = | Il est probable que des recherches supplémentaires auront un impact important sur la certitude vis-à-vis de l'estimation de l'effet et pourront changer cette estimation. |
| <b>Faible</b>      | = | Il est très probable que des recherches supplémentaires auront un impact important sur la certitude vis-à-vis de l'estimation de l'effet et modifieront cette estimation. |
| <b>Très faible</b> | = | Toute estimation de l'effet est très incertaine.  |

### 3.2.2 Force des recommandations

Une fois l'évaluation de la qualité des données faite, il est possible de procéder à une évaluation de la force de la recommandation. Plus la qualité des données est élevée (score récapitulatif de GRADE), plus il est probable de faire une recommandation forte. Lors de son évaluation, la force d'une recommandation dépend de son impact potentiel. Le tableau 2 explique les critères sous-jacents à la force d'une recommandation.

**Tableau 2 : Mode d'évaluation de la force d'une recommandation**

| <b>Force de la recommandation</b>     | <b>Justification</b>  |
|---------------------------------------|---|
| <b>Forte</b>                          | Le groupe d'experts est assuré que, si l'on suit la recommandation, les effets souhaités l'emportent sur les effets indésirables.   |
| <b>Soumise à conditions</b>           | Le groupe d'experts conclut que, si l'on suit la recommandation, les effets souhaités l'emportent probablement sur les effets indésirables.<br>Cependant :<br>La recommandation est seulement applicable à des groupes, populations ou zones spécifiques<br>ou<br>De nouvelles données peuvent conduire à modifier l'équilibre entre les risques et les avantages<br>ou<br>Les avantages ne justifient peut-être pas dans tous les pays les coûts et les ressources requis. |
| <b>Aucune recommandation possible</b> | Des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir faire la moindre recommandation.   |

[Voir l'annexe B](#) pour plus d'informations.

### 3.3 Déclarations d'intérêts

Tous les experts qui ont contribué et participé à chacune des rencontres en vue de l'élaboration de ces lignes directrices ont remis un formulaire de déclaration d'intérêt. Une fois effectuées, toutes ces déclarations ont été examinées par le Secrétariat de l'OMS puis discutées au sein des groupes de travail. Ces discussions ont porté sur les circonstances de la relation entre chaque participant et la firme pharmaceutique ou l'organisation citée, la somme des fonds ou la valeur des produits reçus, et le conflit potentiel en termes de recherche ou d'autre biais ou partialité. Pour le Secrétariat de l'OMS et le TRG, aucune de ces déclarations ne justifiait de conflits d'intérêts, perçus ou réels. Le Dr E. Abrams a reçu une aide à la recherche de cinq firmes pharmaceutiques ; il est également membre de l'organe consultatif d'une firme pharmaceutique ; le Dr E. Capparelli a été consultant auprès de sept firmes pharmaceutiques ; le Professeur M. Cotton a reçu des honoraires de conférencier d'une firme pharmaceutique ; le Professeur D. Gibb reçoit des médicaments et des subventions pour des essais cliniques qui font partie du réseau PENTA ; le Dr C. Giaquinto a reçu différentes bourses de recherche pour le réseau PENTA ainsi que des honoraires de conférencier et des indemnités pour sa participation à des conférences de la part de sept firmes pharmaceutiques.

Le travail de révision de ces lignes directrices a été coordonné par l'unité *Antiretroviral, Treatment and HIV Care* du Département VIH/sida de l'OMS. Les financements pour réaliser ce travail ont été généreusement alloués par le Budget-plan de travail intégré de l'ONUSIDA (UBW ONUSIDA), le Fonds commun de contributions volontaires de l'OMS, l'Agence des États-Unis pour le Développement international (USAID), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis d'Amérique et l'Union Européenne (UE).



Dans cette version mise à jour des lignes directrices, un des effets les plus notables de l'utilisation du classement selon l'approche Grade est la présence dans le texte de la terminologie des différents processus de classement qui ont été suivis depuis 2004. Au cours des prochaines années, chacune des recommandations comprises dans le document sera actualisée et présentée de façon cohérente, selon l'approche GRADE. Une revue complète de ces lignes directrices est prévue pour 2012, mais la publication de nouvelles données donnera lieu à des revues intermédiaires avant cette date.

Les instituts qui ont contribué à l'élaboration de ces lignes directrices sont les suivants: Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement (France); Liverpool Medical School (Royaume-Uni); Mailman School of Public Health, Columbia University (États-Unis d'Amérique); South African Medical Research Council-South African Cochrane Centre (Afrique du Sud); University of California, San Francisco-Cochrane Collaborative Review group on HIV/AIDS (États-Unis d'Amérique); University of New South Wales (Australie); Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis d'Amérique; Initiative contre le VIH/sida de la Fondation Clinton; Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme; National Institute for Child Health and Human Development (États-Unis d'Amérique); Paediatric European Network for Treatment of AIDS (Italie et Royaume-Uni); ONUSIDA; et Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF). (Les noms des personnes qui ont participé en tant que membres des groupes, contributeurs et relecteurs figurent dans l'annexe A.)

### **3.4 Mise en œuvre**

---

Ces recommandations seront diffusées sous la forme d'un manuel imprimé, sous forme électronique, et mises à disposition sur le site Web de l'OMS.

Des rencontres sont prévues aux niveaux régional et sous-régional pour adapter ces lignes directrices aux besoins locaux et faciliter leur mise en œuvre.

Un processus d'évaluation est en cours de développement. Il a pour but d'évaluer l'utilisation de ces lignes directrices parmi les utilisateurs finaux.

## 4. POSER UN DIAGNOSTIC D'INFECTION À VIH CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT

### 4.1 Recommandations

1. Il est vivement recommandé que les tests sérologiques du VIH réalisés pour le diagnostic clinique aient une sensibilité minimum de 99 % et une spécificité de 98 % dans des laboratoires où les conditions sont standardisées, validées et de qualité garantie.  
Chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 18 mois : le test sérologique est utilisé pour déterminer l'exposition au VIH  
Chez l'enfant âgé de plus de 18 mois : le test sérologique est utilisé comme test diagnostique  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*
2. Il est vivement recommandé que les tests virologiques du VIH utilisés pour le diagnostic clinique (habituellement à l'âge de 6 semaines ou par la suite) aient une sensibilité d'au moins 95 % et idéalement supérieure à 98 %, et une spécificité de 98 % ou plus, dans des laboratoires où les conditions sont standardisées, validées et de qualité garantie.  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*
3. Il est vivement recommandé d'utiliser un test virologique du VIH pour faire le diagnostic d'une infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 18 mois.  
*(Recommandation forte, données de bonne qualité)*
4. Pour faire un test virologique du VIH chez un nourrisson ou un enfant, il est vivement recommandé d'utiliser les tests suivants (et les types d'échantillons respectifs) : ADN du VIH sur échantillon de sang total ou sur gouttes de sang séché, ARN du VIH dans le plasma ou sur gouttes de sang séché, recherche d'antigène p24 ultrasensible dans le plasma ou sur gouttes de sang séché.  
*(Recommandation forte, données de bonne qualité)*
5. Chez tous les nourrissons exposés au VIH, il est vivement recommandé de réaliser un test virologique du VIH à l'âge de 4 à 6 semaines, ou à la première occasion qui suivra.  
*(Recommandation forte, données de bonne qualité)*
6. Chez le nourrisson dont le premier test virologique donne un résultat positif, il est vivement recommandé de commencer sans tarder un TAR et de prélever parallèlement un second échantillon pour confirmer le résultat positif du premier test virologique. Ne pas retarder le TAR. Un début immédiat du TAR permet de sauver la vie des nourrissons infectés par le VIH ; il ne faut pas retarder le TAR en attendant le résultat du test de confirmation.  
*(Recommandation forte, données de bonne qualité)*
7. Il est vivement recommandé que le résultat du test virologique réalisé chez un nourrisson revienne le plus rapidement possible vers le service, le nourrisson, sa mère ou la personne qui s'occupe de lui, quatre semaines au plus tard après le prélèvement de l'échantillon. Pour permettre un début rapide du TAR chez le nourrisson, la mère doit être informée le plus rapidement possible si le résultat de test revient positif.  
*(Recommandation forte, données de bonne qualité)*
8. Chez le nourrisson dont l'exposition au VIH n'est pas connue ou est incertaine, il est vivement recommandé d'établir son statut d'exposition au VIH au moment ou autour de la naissance, ou lors de sa première consultation postnatale (habituellement à la 4<sup>ème</sup> ou 6<sup>ème</sup> semaine), ou à toute autre consultation de l'enfant.  
*(Recommandation forte, données de bonne qualité)*
9. Chez le nourrisson exposé au VIH et bien portant, il est vivement recommandé de réaliser un test sérologique du VIH autour de l'âge de 9 mois (ou au moment de la dernière visite de vaccination).

Si le test sérologique est réactif à 9 mois, il faut réaliser un test virologique afin d'identifier les nourrissons qui ont besoin d'un TAR.

*(Recommandation forte, données de faible qualité)*

10. Chez le nourrisson présentant des signes ou des symptômes suggérant une infection à VIH, il est vivement recommandé de réaliser un test sérologique du VIH puis, si celui-ci est positif (réactif), un test virologique.

*(Recommandation forte, données de faible qualité)*

11. Chez le nourrisson ou l'enfant allaité au sein, il est vivement recommandé de ne pas arrêter l'allaitement dans le seul but de réaliser un test diagnostique du VIH.

*(Recommandation forte, données de bonne qualité)*

12. Chez l'enfant âgé de 18 mois ou plus chez qui une infection à VIH ou une exposition au VIH est suspectée, il est vivement recommandé de réaliser un test sérologique du VIH en utilisant l'algorithme de diagnostic standard du test sérologique du VIH chez l'adulte.

*(Recommandation forte, données de bonne qualité)*

13. Chez le nourrisson malade chez qui des signes et des symptômes font suspecter une infection à VIH, il est vivement recommandé, en l'absence de test virologique, de réaliser un test sérologique et d'utiliser l'algorithme clinique du diagnostic clinique présomptif de l'infection à VIH.

*(Recommandation forte, données de faible qualité)*

Pour adopter ces approches révisées de diagnostic chez le nourrisson et l'enfant, les recommandations révisées supposent que les programmes nationaux revoient les algorithmes de test VIH et adaptent le cheminement dans les services de soins. Il faut également que les services de vaccination et les services de santé maternelle et néonatale/infantile développent leur capacité pour fournir un test diagnostique au nourrisson et à l'enfant.

Des données publiées ont confirmé les avantages remarquables en termes de survie quand le nourrisson commence un TAR le plus tôt possible après le diagnostic du VIH [5, 12]. Ces données ont incité à une révision des lignes directrices de l'OMS sur le traitement pédiatrique. En juin 2008, de nouvelles orientations ont été publiées, recommandant un début rapide du TAR pour le nourrisson chez qui l'infection à VIH a été diagnostiquée. Il est nécessaire de confirmer rapidement l'infection à VIH afin d'identifier les nourrissons qui auront besoin de commencer immédiatement un TAR. C'est pour cela que l'OMS a publié en 2010 des recommandations concernant le test diagnostique de l'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant [8].

## 4.2 Contexte

---

Les nourrissons et les enfants peuvent être infectés par le VIH pendant la grossesse, l'accouchement ou la période post-partum, au cours de l'allaitement au sein, ou par le biais d'une exposition sexuelle ou parentérale. Chez le nourrisson infecté in utero, le VIH est habituellement détecté à la naissance par un test virologique. Chez le nourrisson infecté au moment de l'accouchement ou autour de l'accouchement, le VIH ne peut habituellement pas être détecté par un test virologique à la naissance, mais il devient détectable en peu de temps (1 à 2 semaines) par ce type de test.

Des données récentes issues d'études conduites en situation de ressources limitées confirment que la progression de l'infection se produit très rapidement au cours des premiers mois de vie chez les nourrissons infectés par le VIH avant ou autour de l'accouchement ; elle aboutit souvent au décès [3]. Dans des études menées récemment en Afrique du Sud, jusqu'à 80 % des nourrissons infectés par le

VIH qui se portaient bien à l'âge de 6 semaines ont commencé à remplir les critères pour débiter un TAR entre 6 et 12 mois [5, 13]. Il est par conséquent crucial de déterminer de façon précoce l'exposition au VIH et de faire le diagnostic définitif d'infection afin de permettre un début précoce du TAR, traitement qui peut potentiellement sauver des vies [5, 14].

Chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 18 mois, l'infection à VIH peut être diagnostiquée par un test sérologique du VIH (test de recherche d'anticorps). En raison du passage des anticorps anti-VIH de la mère à l'enfant par le placenta, le résultat positif à un test sérologique du VIH réalisé dans la petite enfance ne confirme pas l'infection à VIH chez le nourrisson, mais indique l'infection à VIH de la mère et l'exposition du nourrisson à cette infection. Le test sérologique du VIH réalisé en tant que test diagnostique clinique doit avoir une sensibilité minimum de 99 % et une spécificité minimum de 98 %, quand il est réalisé dans un laboratoire où les pratiques sont standardisées et validées [15]. Dans le but de diagnostiquer de façon définitive l'infection à VIH chez le nourrisson de moins de 18 mois, il faut utiliser un test permettant la détection du virus ou de ses composants (c'est-à-dire un test virologique).

Chez le nourrisson et l'enfant, les tests virologiques qui peuvent être utilisés sont les suivants : test de détection de l'ADN du VIH, test de détection de l'ARN du VIH, et les tests ultrasensibles de détection de l'antigène p24 (antigène Up24) [16].

Les tests pour détecter l'ADN du VIH, l'ARN du VIH, ou les deux (connus sous le nom de tests d'amplification des acides nucléiques) existent en diverses plates-formes automatisées ou manuelles dans le commerce. Le prix des tests d'amplification des acides nucléiques a diminué et ils sont plus faciles à standardiser ; ils présentent plusieurs avantages vis-à-vis du diagnostic précoce de l'infection à VIH chez les enfants et pour faire le suivi de l'efficacité du TAR [17]. Quand il est utilisé en tant que test diagnostique clinique, un test virologique du VIH doit avoir une sensibilité d'au moins 95 % et une spécificité de 98 % ou plus, dans un laboratoire où les conditions sont standardisées, validées et de qualité garantie.

La sensibilité des tests virologiques dépend en partie du moment où le test est réalisé. Une grande proportion des infections à VIH se produisant au cours de la période péripartum, l'ensemble des tests virologiques est moins sensible pour détecter l'infection à VIH dans les échantillons prélevés à la naissance. L'ADN et l'ARN du VIH ne sont pas détectables dans les échantillons de sang prélevés de façon précoce ; ils deviennent habituellement détectables chez le nourrisson âgé de 1 à 2 semaines [16]. Chez le nourrisson infecté par le VIH in utero, il est possible de détecter l'ADN et l'ARN du VIH dans un échantillon de sang périphérique prélevé dans les 48 heures après la naissance.

Dans la plupart des cas, le test de détection de l'ADN du VIH est d'une bonne précision quand il est réalisé sur du sang total ou des gouttes de sang séché. Le test de détection de l'ARN du VIH est d'une bonne précision quand il est réalisé sur du plasma ou des gouttes de sang séché ; il en va de même pour la recherche ultrasensible d'antigène p24. Seule doit être utilisée la version la plus récente des tests ultrasensibles de détection par l'antigène p24 avec dissociation des complexes immuns [16].

Un test virologique peut donner de faux résultats positifs et de faux résultats négatifs. Il est nécessaire de confirmer un résultat positif (réactif).<sup>i</sup> La réalisation d'un test de confirmation peut surcharger des systèmes de santé déjà soumis à rude épreuve. Cependant, garantir la précision par le biais d'un test de confirmation réduit le risque de commencer chez le nourrisson, et pour toute la durée de sa vie, un TAR non nécessaire.

(i) Commencer sans tarder un TAR chez le nourrisson dont le premier test virologique est positif, et prélever parallèlement un second échantillon pour confirmer le résultat positif du premier test virologique.

Les échantillons de gouttes de sang séché sont plus faciles à prélever, à conserver et à traiter ; il n'est pas nécessaire de procéder à une ponction veineuse, dans la mesure où ils peuvent être prélevés par ponction transcutanée au talon ou au doigt à l'aide d'une lancette. Ils comportent un risque biologique moins grand que les échantillons liquides, sont stables à température ambiante sur des périodes prolongées et sont plus simples à transporter, ce qui permet de les tester dans un laboratoire centralisé. Les échantillons de gouttes de sang séché peuvent être utilisés pour détecter l'ADN du VIH, l'ARN du VIH et l'antigène p24 [16]. Dans les structures de soins de niveau peu élevé, l'utilisation de gouttes de sang séché est très pratique pour réaliser un test VIH chez le nourrisson exposé. Cette méthode de prélèvement doit être employée de façon plus large afin d'améliorer l'accès au test diagnostique dans divers types de situations où les ressources sont limitées.

De même que chez l'adulte, les tests sérologiques du VIH, y compris les tests sérologiques rapides (tests rapides du VIH, tests immunoenzymatiques du VIH en laboratoire, ou encore une combinaison des deux), peuvent être utilisés de façon sûre chez l'enfant âgé de 18 mois ou plus pour faire le diagnostic définitif d'une infection à VIH. Le test sérologique du VIH peut aussi être utilisé pour dépister l'exposition au VIH chez le nourrisson dont on ne sait pas si la mère est infectée ou non. Il peut permettre d'identifier les nourrissons avec un test sérologique initialement positif à la naissance qui se négative par la suite et qui ne sont probablement pas infectés par le VIH [8].

Les programmes nationaux en charge de la PTME et de la fourniture de TAR doivent s'efforcer de garantir que des protocoles de diagnostic sont bien en place, afin de pouvoir réaliser systématiquement un test VIH chez tous les nourrissons et enfants exposés au VIH, ainsi que chez tous les nourrissons et enfants symptomatiques chez qui une infection à VIH est suspectée. L'identification et le suivi des nourrissons nés de mères dont l'infection à VIH est connue constituent une première étape nécessaire pour le diagnostic chez le nourrisson. Les programmes nationaux peuvent choisir d'identifier des lieux de soins (ex. consultations périnatales, services de vaccination et consultations de puériculture) où le test sérologique du VIH peut être réalisé systématiquement chez tous les nourrissons dont l'exposition au VIH n'est pas connue. La mise en place de cette mesure est particulièrement importante là où l'on peut s'attendre à retrouver des taux élevés d'exposition au VIH sans que cette exposition n'ait été auparavant identifiée pour diverses raisons (ex. faible couverture du test VIH dans les services prénatals, insuffisance des structures pour réaliser le test ou bien d'autres infrastructures, quand le test n'a pas été accepté au préalable par la communauté) [18].

Il faut rappeler que, même lorsque le test virologique pour le diagnostic définitif de l'infection à VIH n'est pas disponible, les nourrissons et les enfants âgés de moins de 18 mois dont l'exposition au VIH est connue ou suspectée doivent bénéficier d'un suivi rapproché et, dès un âge précoce, d'interventions améliorant leur survie (en ciblant en particulier les maladies diarrhéiques et la pneumonie), de la prophylaxie au cotrimoxazole [19] et potentiellement du TAR.

Un enfant peut avoir ou ne pas avoir un parent vivant ou un représentant légal identifié. Par conséquent, il faut prendre en considération les questions de consentement, de compétence pour le consentement, de partage du statut, de confidentialité et de conseil. Dans leurs recommandations, les politiques nationales doivent clairement énoncer comment réaliser un test VIH chez un nourrisson ou un enfant ; les programmes doivent mettre à disposition des outils et des moyens pour garantir que des orientations claires et spécifiques sont données sur le conseil, le consentement éclairé (de l'enfant, du parent et/ou de la personne s'occupant de l'enfant) et sur le partage du statut dans le cadre du test VIH chez l'enfant [20-21]. Quand le diagnostic de l'infection à VIH est posé chez un jeune enfant ou un nourrisson, la mère est souvent infectée par le VIH ; les partenaires de la mère et les frères et sœurs de l'enfant ou du nourrisson peuvent aussi être infectés. Lors de la réalisation d'un test VIH chez un nourrisson ou un enfant, il est donc nécessaire de fournir un conseil et un soutien appropriés à la famille toute entière.

### 4.3 Déterminer l'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant

**Le terme « nourrisson » renvoie précisément à l'enfant âgé de moins de 12 mois.**

Pour tout nourrisson, l'exposition au VIH doit être établie dès son premier contact avec le système de santé : à la naissance ou autour de la naissance, et toujours avant l'âge de 6 semaines.<sup>ii</sup> Le statut VIH du nourrisson peut être établi par l'un des moyens suivants :

1. De préférence, en déterminant si le statut VIH de la mère a été évalué au cours de cette grossesse, par l'examen de son dossier ou en interrogeant à ce sujet la mère ou la personne qui s'occupe du nourrisson.
2. Si le test VIH n'a pas encore été fait chez la mère ou si le statut VIH de la mère n'a pas pu être déterminé avec certitude pendant la durée de la grossesse, en réalisant alors un test sérologique du VIH chez la mère après avoir recueilli son consentement éclairé.
3. Si la mère est indisponible ou ne donne pas son consentement pour faire un test VIH, en recommandant alors un test sérologique du VIH chez le nourrisson pour détecter l'exposition au VIH. Avant de réaliser ce test, il est nécessaire de recueillir le consentement de la mère ou du représentant légal du nourrisson.

Pour les nourrissons âgés de moins de 6 semaines et dont l'exposition au VIH n'est pas connue, et lorsque l'épidémie d'infection à VIH est généralisée (c'est-à-dire que la prévalence est supérieure à 1 % chez les femmes qui se présentent aux consultations prénatales), il est vivement recommandé aux programmes de santé maternelle et infantile de réaliser un test sérologique du VIH chez les mères et leur nourrisson pour déterminer si celui-ci a été exposé ou non au VIH.<sup>iii, iv</sup>

Chez les nourrissons dont l'exposition au VIH est connue, il faut réaliser un test virologique à l'âge de 4 à 6 semaines, ou dès que possible par la suite. Un test virologique à l'âge de 4 à 6 semaines permettra d'identifier plus de 95 % des nourrissons infectés in utero ou pendant l'accouchement [22-25]. Une certaine flexibilité peut être nécessaire pour la mise en œuvre de cette recommandation, selon les pratiques nationales et locales du suivi post-partum et du suivi des nourrissons. Néanmoins, retarder le test au-delà de cette période retarde le diagnostic, faisant courir au nourrisson infecté par le VIH le risque d'une progression de l'infection et d'un décès. Le résultat d'un test virologique réalisé chez un nourrisson doit revenir le plus tôt possible vers le service et le nourrisson, sa mère ou la personne qui s'occupe de lui, quatre semaines au plus tard après le prélèvement de l'échantillon. Pour permettre un début rapide du TAR chez le nourrisson, la mère doit être informée le plus rapidement possible si le résultat de test revient positif.

Chez les nourrissons exposés au VIH, bien portant, chez qui un test virologique n'a pas été réalisé ou qui ont eu un résultat négatif à un test virologique précoce, il est recommandé de réaliser un test sérologique du VIH à l'âge de 9 mois environ (ou au moment de la dernière visite de vaccination). Si le test sérologique à 9 mois est réactif, il faut alors réaliser un test virologique pour identifier les nourrissons infectés qui ont besoin d'un TAR.

(ii) Les pays peuvent choisir d'identifier les circonstances ou les lieux dans lesquels cette recommandation peut faire l'objet de modifications, sur la base de la prévalence du VIH.

(iii) Les pays peuvent souhaiter définir les seuils de prévalence et les autres circonstances pour lesquels cette recommandation doit être suivie.

(iv) Il est possible d'utiliser les tests sérologiques rapides approuvés au niveau national ou international.

Dans le cadre de la prise en charge clinique, un test virologique positif doit être considéré comme le signe d'une infection à VIH quel que soit l'âge du nourrisson. Il est alors indiqué de commencer un TAR ([voir chapitre 5](#)), et un nouveau test doit être réalisé sur un échantillon distinct afin de confirmer le premier test positif. La fiabilité du laboratoire (déterminée par une évaluation standard de la qualité) est fondamentale pour garantir des résultats de test fiables [16].

Chez le nourrisson qui se présente dans un établissement de santé avec des signes, symptômes ou pathologies qui indiquent une possible infection à VIH, il est recommandé d'effectuer d'urgence un test diagnostique du VIH. Dans ce cas, un test sérologique du VIH sera réalisé en premier ; si des anticorps anti-VIH sont détectés, un test virologique sera réalisé dans un second temps.

Chez l'enfant âgé de 12 à 18 mois, il est recommandé d'utiliser un test virologique pour faire le diagnostic d'infection à VIH. En situation de ressources limitées, quand l'accès au test virologique est limité, il est toutefois recommandé pour cette tranche d'âge de ne réaliser un test virologique qu'après avoir réalisé un test sérologique et si le résultat de ce test est positif.

Chez l'enfant âgé de 18 mois ou plus (dont l'exposition au VIH est connue ou n'est pas connue), un diagnostic définitif d'infection à VIH peut être posé au moyen d'un test sérologique du VIH, y compris par un test sérologique rapide suivant les algorithmes standards de test utilisés chez l'adulte ([voir annexe J](#)). La confirmation d'un résultat de test sérologique positif doit suivre les algorithmes nationaux standards du test et, au minimum, comporter un test en double utilisant un second test sérologique du VIH différent du premier test utilisé [8]. L'avantage du test sérologique rapide pour faire le diagnostic réside dans le fait que son résultat est disponible au moment même de la consultation.

Chez l'enfant âgé de 18 mois ou plus, présentant des signes et des symptômes qui suggèrent une infection à VIH, l'OMS recommande vivement la réalisation d'un test sérologique du VIH en suivant les protocoles nationaux. La survenue de certaines pathologies est très rare en l'absence d'une infection à VIH concomitante (ex. pneumonie à *Pneumocystis*, candidose œsophagienne, pneumopathie interstitielle lymphocytaire, sarcome de Kaposi ou méningite cryptococcique). Le diagnostic de ces pathologies suggère une infection à VIH et indique la nécessité de réaliser un test sérologique du VIH.

#### **4.4 Faire le diagnostic d'une infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant allaités au sein**

---

Chez le nourrisson ou l'enfant allaité au sein, le risque d'être infecté par le VIH persiste tout au long de l'allaitement. Quel que soit le test diagnostique du VIH à réaliser chez le nourrisson ou l'enfant, l'allaitement ne doit pas être arrêté. Un résultat de test virologique positif doit être considéré comme le reflet d'une infection à VIH ; les algorithmes habituels de confirmation seront alors suivis. L'interprétation d'un résultat de test négatif est cependant plus difficile. Pour réaliser un test, il est conseillé d'attendre la fin de la fenêtre de 6 semaines après l'arrêt de toute exposition au lait maternel. Ce n'est qu'à la fin de cette période qu'un résultat de test virologique négatif indiquera le statut de l'infection à VIH de façon fiable. Ceci vaut pour tous les nourrissons et tous les enfants allaités au sein, quel que soit leur âge.

#### **4.5 Faire le diagnostic d'une infection à VIH quand la mère ou le nourrisson a reçu des ARV dans le cadre de la PTME**

---

Les données disponibles indiquent que tous les tests virologiques peuvent être utilisés à partir de l'âge de 6 semaines, même si la mère allaite son enfant au sein et reçoit un TAR. La mère ne doit arrêter ni le TAR ni l'allaitement pour la réalisation du test VIH.

#### **4.6 Diagnostic présomptif de l'infection à VIH sévère chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 18 mois exposés au VIH**

---

Pas un seul algorithme clinique ne s'est avéré assez sensible ou spécifique pour permettre de poser un diagnostic d'infection à VIH. Les algorithmes cliniques diffèrent en sensibilité et en spécificité [26-28], notamment en fonction de l'âge de l'enfant ; ils sont en particulier moins fiables chez le nourrisson [29]. L'accès au test sérologique du VIH (particulièrement au test rapide) et l'accès au test virologique précoce doivent être élargis pour aider les cliniciens à mettre en place de meilleurs algorithmes de diagnostic.

Chez le nourrisson ou l'enfant âgé de moins de 18 mois qui présente des symptômes suggérant une infection à VIH et dont un test sérologique du VIH a donné un résultat positif (chez la mère ou chez l'enfant), un diagnostic présomptif d'infection à VIH sévère peut cependant être fait quand l'accès au test virologique n'est pas encore disponible ([voir sous-chapitre 5.6](#)). Un nourrisson ou un enfant qui remplit ces critères a une infection à VIH sévère et besoin d'un TAR immédiatement. Le test sérologique du VIH doit être renouvelé quand l'enfant a 18 mois, pour confirmer l'infection à VIH. Il faut rappeler que les stades cliniques de l'infection à VIH de l'OMS ne peuvent être utilisés qu'une fois seulement déterminée l'infection à VIH.



Tableau 3 : Résumé des méthodes de test à utiliser chez le nourrisson et l'enfant<sup>a, b</sup>

| Méthode de test         | Type d'échantillon/modalité | Objectif                                 | Population pédiatrique pour le test  | Commentaires  |
|-------------------------|-----------------------------|--|--|---|
| <b>Sérologie du VIH</b> | Sang total                  | Test de dépistage de l'exposition au VIH | Nourrisson âgé de moins de 12 mois   | Nourrisson dont l'exposition au VIH n'est pas connue ou est incertaine, et dont la mère n'est pas disponible ou ne donne pas son consentement pour faire le test VIH. Confirmer un résultat réactif par un test virologique.<br>Peu de données existent sur la réalisation d'un test sérologique du VIH sur prélèvement buccal chez l'enfant.   |
|                         |                             |  | Nourrisson bien portant, et/ou n'ayant pas fait de test précédemment, et exposé au VIH ; ou nourrisson dont l'exposition au VIH n'est pas connue à l'âge de 9 mois (environ) | Identifie potentiellement l'enfant non infecté, si celui-ci a un résultat de test non réactif et qu'il n'a pas été allaité au sein pendant au moins 6 semaines précédant le test.<br>Pour le nourrisson dont le statut de l'exposition au VIH n'est pas connu, effectuer un test sérologique du VIH chez la mère ou le nourrisson.<br>Confirmer un résultat réactif par un test virologique.<br>Si le test sérologique n'est pas réactif chez le nourrisson exposé au VIH et allaité au sein, renouveler le test 6 semaines après l'arrêt complet de l'allaitement au sein. |
|                         |                             |  | Nourrisson ou enfant présentant des signes ou des symptômes qui suggèrent une infection à VIH  | Si le résultat est réactif, commencer un TAR et la prise en charge du VIH chez le nourrisson ou l'enfant qui entre dans cette catégorie, et confirmer le résultat par un test virologique chez le nourrisson ou l'enfant âgé de moins de 18 mois.<br>Chez l'enfant malade dont le résultat du test sérologique est réactif, utiliser l'algorithme clinique pour le diagnostic clinique présomptif de l'infection à VIH quand le test virologique n'est pas disponible.  |
|                         |                             |  | Nourrisson/enfant âgé de plus de 9 mois et de moins de 18 mois   | Confirmer le résultat réactif par un test virologique.<br>Chez le nourrisson ou l'enfant allaité au sein, exposé au VIH et dont le résultat du test n'est pas réactif, renouveler le test 6 semaines après l'arrêt complet de l'allaitement au sein.  |
|                         |                             |  | Diagnostic   | Enfant âgé de plus de 18 mois   |

| Méthode de test     | Type d'échantillon/modalité      | Objectif   | Population pédiatrique pour le test | Commentaires  |
|---------------------|----------------------------------|------------|-------------------------------------|---|
| <b>ADN du VIH</b>   | Sang total/liquide organique     | Diagnostic | Nourrisson et enfant                | Confirmer un résultat réactif par un second test virologique.   |
| <b>ADN du VIH</b>   | Sang total/gouttes de sang séché | Diagnostic | Nourrisson et enfant                | Confirmer un résultat réactif par un second test virologique.   |
| <b>ADN du VIH</b>   | Plasma/liquide organique         | Diagnostic | Nourrisson et enfant                | Faire preuve de prudence pour l'interprétation d'un résultat négatif si le nourrisson reçoit un TAR depuis un certain temps.<br>Confirmer un résultat réactif par un second test virologique. |
| <b>ADN du VIH</b>   | Sang total/gouttes de sang séché | Diagnostic | Nourrisson et enfant                | Faire preuve de prudence pour l'interprétation d'un résultat négatif si le nourrisson reçoit un TAR depuis un certain temps.<br>Confirmer un résultat réactif par un second test virologique. |
| <b>Antigène p24</b> | Plasma/liquide organique         | Diagnostic | Nourrisson et enfant                | Utiliser un autre test virologique dans les régions où le sous-type D est répandu ou si le nourrisson est déjà sous TAR.<br>Confirmer le résultat réactif par un second test virologique.     |
| <b>Antigène p24</b> | Sang total/gouttes de sang séché | Diagnostic | Nourrisson et enfant                | Utiliser un autre test virologique dans les régions où le sous-type D est répandu ou si le nourrisson est déjà sous TAR.<br>Confirmer le résultat réactif par un second test virologique.     |

- <sup>a</sup> Chez l'enfant âgé de moins de 18 mois, le diagnostic de l'infection à VIH se fonde sur :
- un test virologique positif de dépistage du VIH ou de l'un de ses composants (ARN du VIH ou ADN du VIH ou antigène p24)
  - qui est confirmé par un second test virologique obtenu à partir d'un nouvel échantillon prélevé plus de quatre semaines après la naissance.
- <sup>b</sup> En cas de test virologique chez le nourrisson, le résultat du test doit revenir le plus tôt possible vers le service et le nourrisson, sa mère ou la personne qui s'occupe de lui, quatre semaines au plus tard après le prélèvement de l'échantillon. Pour permettre un début rapide du TAR chez le nourrisson, la mère doit être informée le plus rapidement possible si le résultat de test revient positif.

# 5. QUAND COMMENCER UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT

## 5.1 Recommandations

### 5.1.1 Chez le nourrisson

1. Commencer un TAR chez tout nourrisson infecté par le VIH dont le diagnostic est posé au cours de la première année de vie, quel que soit le nombre de CD4 ou le stade clinique de l'OMS.  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*

### 5.1.2 Chez l'enfant

2. Commencer un TAR chez tout enfant infecté par le VIH et âgé de 12 à 24 mois, quel que soit le nombre de CD4 ou le stade clinique de l'OMS.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*
3. Commencer, quel que soit le stade clinique de l'OMS, un TAR chez tout enfant infecté par le VIH et âgé de 24 à 59 mois, si l'un des deux paramètres suivants est au-dessous du seuil donné : nombre de CD4  $\leq 750$  cellules/mm<sup>3</sup> ou pourcentage de CD4  $\leq 25\%$ .  
*(Recommandation forte, données de très faible qualité)*
4. Commencer un TAR chez tout enfant infecté par le VIH âgé de plus de 5 ans et dont le nombre de CD4 est  $\leq 350$  cellules/mm<sup>3</sup> (comme chez l'adulte), quel que soit le stade clinique de l'OMS.  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*
5. Commencer un TAR chez tout enfant infecté par le VIH présentant un stade clinique 3 ou 4 de l'OMS pour l'infection à VIH, quel que soit le nombre de CD4.  
*(Recommandation forte, données de faible qualité)*
6. Commencer un TAR chez l'enfant âgé de moins de 18 mois chez qui un diagnostic clinique pré-somptif d'infection à VIH a été posé.  
*(Recommandation forte, données de faible qualité)*

Le résultat actuel des travaux de recherche montre qu'un début précoce du TAR pendant la petite enfance et l'enfance réduit de manière spectaculaire le risque de décès et de progression de l'infection à VIH [5, 12]. Selon les estimations, en l'absence d'un traitement efficace, un tiers des nourrissons infectés mourront avant d'avoir un an, et environ la moitié des nourrissons mourra avant d'atteindre l'âge de deux ans [30, 31]. Eu égard à ces données, l'OMS a mis à jour les recommandations sur le moment où commencer un TAR.

**Tableau 4 : Explication de la terminologie concernant l'âge utilisée dans ces recommandations**

| Terme                   |   | Définition         |
|-------------------------|---|--------------------|
| Nourrisson              | = | Âge < 12 mois      |
| Âgé de moins de 12 mois | = | Âge < 12 mois      |
| Âgé de 12 mois ou plus  | = | Âge $\geq 12$ mois |
| Âgé de 5 ans ou plus    | = | Âge > 59 mois      |

Chez le nourrisson, il est recommandé de commencer un TAR une fois que le diagnostic d'infection à VIH a été posé [5]. Chez l'enfant âgé de 24 mois ou plus, une évaluation clinique et/ou immunologique est nécessaire pour déterminer le moment où commencer un TAR [32, 33]. Chez l'enfant âgé de 12 à 24 mois, les lignes directrices établissent une recommandation soumise à conditions pour

commencer un TAR quel que soit le nombre de CD4 ou le stade clinique de l'OMS. Les autorités nationales doivent examiner si le fait de mettre en œuvre cette recommandation a plus de chances de conduire à de meilleurs résultats en termes de santé pour la plupart des enfants infectés. Malgré l'insuffisance de données de bonne qualité, le groupe d'experts des lignes directrices a jugé que les avantages d'adopter une telle approche l'emportent sur les risques – en particulier là où l'accès au test de numération des CD4 est limité et où les taux de mortalité de l'enfant sont élevés.

Pour décider du moment où commencer un TAR, il faut aussi prendre en compte l'environnement social de l'enfant, notamment identifier clairement une personne qui s'occupe de lui et qui comprend le pronostic de l'infection à VIH et les implications du TAR (c'est-à-dire un traitement pour la vie entière, les conséquences de la non-observance, et l'administration, les toxicités et la conservation des médicaments). Il est également conseillé d'identifier une seconde personne qui peut s'occuper de l'enfant (personne de secours) et qui est bien informée. Pour les familles, l'accès à une nutrition adéquate ([voir chapitre 14](#)) et à un soutien est tout aussi important. Informer les enfants plus âgés qu'ils sont infectés par le VIH améliore l'observance du traitement. Le partage du statut avec les membres de la famille peut également améliorer l'observance et doit être encouragé [34-36]. Informer l'enfant et partager avec lui sa séropositivité est un processus qui se déroule mieux avec le soutien de professionnels de la santé qualifiés ([voir chapitre 16](#)).

## 5.2 Quand commencer un TAR chez le nourrisson infecté par le VIH

---

Tout nourrisson dont l'infection à VIH est confirmée doit commencer un TAR, quel que soit le stade clinique ou immunologique.

Quand un test viral n'est pas disponible, un nourrisson âgé de moins de 12 mois qui présente une infection à VIH sévère pour laquelle un diagnostic clinique présomptif a été posé doit commencer dès que possible un TAR. L'infection à VIH doit alors être confirmée le plus vite possible.

En l'absence de traitement, plus de la moitié des enfants infectés par le VIH seront morts avant d'avoir deux ans [30, 31, 37, 38]. Des études récentes ont montré que, si les critères cliniques et/ou immunologiques de 2006 sont utilisés pour débiter un TAR, plus de 80 % des nourrissons infectés par le VIH commencent avant l'âge de 6 mois à remplir les critères pour débiter un TAR [13]. Un TAR commencé le plus vite possible chez les nourrissons asymptomatiques après que le diagnostic est posé conduit à une réduction de la mortalité, comparé aux situations où le début du traitement est différé jusqu'au déclin des défenses immunitaires ou tant que des symptômes cliniques ne sont pas apparus [5].

## 5.3 Quand commencer un TAR chez l'enfant âgé de 12 mois ou plus infecté par le VIH

---

Pour l'enfant âgé de 12 à 24 mois, ces lignes directrices proposent une recommandation soumise à conditions pour commencer un TAR quel que soit le stade immunologique ou clinique. Bien qu'aucun essai randomisé n'appuie cette recommandation, un certain nombre d'études ont montré que le risque estimé de mortalité est considérablement plus élevé chez l'enfant de moins de 2 ans [31, 39, 40]. De plus, un examen systématique des données disponibles a recherché les différences entre l'Afrique subsaharienne, les États-Unis d'Amérique et l'Europe en termes de progression de l'infection à VIH chez l'enfant, montrant que les taux de mortalité sont plus élevés chez l'enfant au cours de ses deux premières années de vie en Afrique et que les résultats en termes de santé sont plus mauvais dans les cohortes africaines quel que soit le nombre de CD4 ou la mesure de la charge virale [41].

De ce fait, le groupe d'experts de ces lignes directrices a conclu que, pour les pays où l'accès aux tests immunologiques est limité mais la charge d'infection pédiatrique à VIH élevée, des critères à remplir simplifiés pour commencer un TAR pourraient considérablement améliorer les résultats en termes de santé chez les enfants infectés par le VIH. Les programmes nationaux doivent établir comment appliquer au mieux cette recommandation et déterminer s'il faut préconiser un traitement universel chez tous les enfants de moins de 24 mois ou bien un traitement universel chez tous les nourrissons de moins de 12 mois avec un recours aux critères cliniques et immunologiques pour les enfants âgés de 12 à 24 mois.

Pour tous les enfants âgés de 24 mois ou plus, il faut utiliser des seuils cliniques et immunologiques afin d'identifier ceux qui ont besoin de commencer un TAR.

## 5.4 Critères cliniques pour commencer un TAR

La *Classification clinique pédiatrique des maladies liées au VIH* de l'OMS ([voir annexe C](#)) est cohérente avec le système de classification des maladies liées au VIH chez l'adulte (tableau 5). Il ne faut utiliser les stades cliniques qu'après confirmation de l'infection à VIH (c'est-à-dire après avoir obtenu une preuve sérologique et/ou virologique de l'infection à VIH).

**Tableau 5 : Classification des maladies liées au VIH (stades cliniques de l'OMS)\***

| Classification des maladies liées au VIH | Stade clinique de l'OMS |
|--|-------------------------|
| Asymptomatique                           | 1                       |
| Modérée                                  | 2                       |
| Avancée                                  | 3                       |
| Sévère                                   | 4                       |

\* Des informations supplémentaires sur les pathologies entrant dans la définition de cette classification et sur les critères permettant de les reconnaître se trouvent dans les annexes C et D.

Une analyse préliminaire des stades révisés de l'OMS, basée sur les signes cliniques initiaux et les antécédents de pathologies chez les enfants participant à l'essai *Children with HIV Antibiotic Prophylaxis* (CHAP) [42], a montré que le stade clinique est prédictif du risque de mortalité chez l'enfant qui n'est pas sous TAR<sup>i</sup> [43]. Le stade clinique est donc utile pour identifier quand débiter le TAR (tableau 5). Le stade clinique n'est cependant pas aussi utile chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 2 ans.

Chez les enfants présentant une infection à VIH asymptomatique ou modérément symptomatique (c'est-à-dire ceux avec une maladie de stade clinique 1 ou 2), il faut envisager de commencer un TAR lorsque le résultat des tests immunologiques chute à proximité des valeurs données pour les seuils. Il faut éviter une chute au-dessous de la valeur du seuil.

Le traitement par un schéma thérapeutique d'ARV puissant et efficace améliore le statut clinique et permet une inversion de l'évolution du stade clinique. Il est toutefois admis que le début du TAR peut se voir retardé de façon inappropriée quand seuls les critères cliniques sont pris en considération.

(i) Le rapport poids pour l'âge et le niveau d'hémoglobine confirmé étaient aussi prédictifs de la mortalité chez les enfants infectés par le VIH. Un complément de recherche est nécessaire sur les rapports entre moment pour commencer un TAR et interventions pour prévenir ou traiter la malnutrition et l'anémie.

## 5.5 Critères immunologiques pour commencer un TAR

Chez un enfant de 24 mois ou plus infecté par le VIH, il faut mesurer les paramètres immunologiques pour évaluer la gravité de l'immunodéficience liée au VIH et pour guider la prise de décision sur le début du TAR. Le résultat de la numération des CD4 doit être utilisé conjointement avec l'évaluation clinique.

**Le seuil de CD4 pour commencer un traitement chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans a changé.**

**Tous les enfants âgés de 2 à 5 ans avec un pourcentage de CD4  $\leq$  25% ou un nombre absolu de CD4  $\leq$  750 cellules/mm<sup>3</sup> remplissent les critères pour commencer un TAR (tableau 6).**

Chez le nourrisson en bonne santé qui n'est pas infecté par le VIH, les niveaux de CD4 sont considérablement plus élevés que les niveaux observés chez l'adulte non infecté. Vers l'âge de 5 à 6 ans, ces niveaux baissent lentement et atteignent les valeurs rencontrées chez l'adulte. Chez le jeune enfant (c'est-à-dire âgé de moins de 5 ans), le nombre absolu de CD4 est, de par sa nature, moins constant et plus dépendant de l'âge que le pourcentage de CD4 (% CD4). De ce fait, il n'est pas possible de définir de seuil unique pour déterminer le moment où commencer un TAR. Les numérations des CD4 sont précieuses pour prendre des décisions sur le début du traitement ; et l'OMS encourage les programmes nationaux à améliorer l'accès aux technologies de numération des CD4.

Une série de mesures du nombre de CD4 donne plus d'informations qu'une mesure unique, car elle reflète également une tendance dans le temps. Quand cela est possible, ces numérations doivent comparer les mêmes paramètres ; c'est-à-dire soit le nombre absolu de CD4 soit, chez l'enfant âgé de moins de 5 ans, le pourcentage de CD4. Tout comme il permet une récupération de l'état clinique, le TAR permet aussi une reconstitution immunologique ; la mesure du nombre de CD4 est ainsi utile pour suivre l'effet du traitement.

Les niveaux de CD4 qui identifient les seuils pour débiter un TAR proviennent de données longitudinales de suivi de nourrissons et d'enfants infectés par le VIH et qui, excepté pour les enfants âgés de moins de 24 mois, correspondent à un risque de mortalité d'un maximum de 5% [39]. Il faut noter que plus l'enfant est jeune, moins le % CD4 ou le nombre de CD4 est prédictif de la mortalité. Chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 2 ans, le risque de décès est élevé même si le niveau de CD4 est élevé (c'est-à-dire un nombre de CD4 supérieur à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup> ou % CD4  $\geq$  25%). Les données disponibles sur les CD4 chez l'enfant proviennent en grande partie d'études menées dans les pays ne manquant pas de ressources.

Afin de simplifier les approches des programmes, il est recommandé de suivre les seuils utilisés chez l'adulte pour commencer un TAR chez l'enfant âgé de 5 ans ou plus.

Le tableau 6 récapitule les recommandations sur le début du TAR chez le nourrisson et l'enfant infectés par le VIH, en fonction du stade clinique et de la disponibilité des marqueurs immunologiques (tableau révisé en 2010).

**Tableau 6 : Recommandations pour commencer un TAR chez le nourrisson et l'enfant ; mise à jour 2010**

| Âge                  | Nourrissons et enfants âgés de moins de 24 mois <sup>a, b</sup> | Âgés de 24 mois à 59 mois | Âgés de 5 ans ou plus                                   |
|----------------------|---|---------------------------|---|
| % CD4                | Tous <sup>c</sup>   | ≤ 25 %                    | Sans objet  |
| Nombre absolu de CD4 | Tous <sup>c</sup>   | ≤ 750 mm <sup>3</sup>     | ≤ 350 cellules/mm <sup>3</sup><br>(Comme chez l'adulte) |

<sup>a</sup> En raison du taux rapide de progression de l'infection, tout nourrisson infecté par le VIH doit recevoir un TAR.

<sup>b</sup> Pour l'enfant âgé de 12 à 23 mois, les pays qui disposent d'un accès fiable au suivi des CD4 et de la charge virale peuvent choisir d'utiliser les seuils cliniques et immunologiques pour le début du TAR.

<sup>c</sup> Chez l'enfant présentant une lymphopénie absolue, le pourcentage de CD4 peut se trouver faussement élevé.

La valeur prédictive du nombre total de lymphocytes n'est pas fiable pour la mortalité, en particulier chez les nourrissons les plus jeunes. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser le nombre total de lymphocytes pour guider les décisions sur le début du TAR.

Déterminer la charge virale (ex. en utilisant le niveau d'ARN VIH-1 plasmatique) n'est pas considéré comme un prérequis pour commencer un traitement. Du fait de son coût et de sa complexité, l'OMS ne demande pas d'utiliser systématiquement la mesure de la charge virale en situation de ressources limitées, que ce soit pour aider à la prise de décision concernant le moment où commencer un traitement, pour mesurer l'observance ou pour déterminer un échec thérapeutique. Il faut espérer cependant que des méthodes faisables et bon marché pour déterminer la charge virale seront de plus en plus disponibles.

**Tableau 7 : Recommandations pour commencer un TAR chez le nourrisson et l'enfant infectés par le VIH, en fonction du stade clinique et des marqueurs immunologiques**

|           | Stade clinique       | Marqueurs immunologiques   |
|-----------|----------------------|--|
| < 24 mois | Traitement pour tous |  |
| > 24 mois | Stage 4 <sup>a</sup> | Traitement pour tous <sup>b</sup>  |
|           | Stage 3 <sup>a</sup> | Traitement pour tous   |
|           | Stage 2              | Donner un traitement si le nombre de CD4 est au-dessous du seuil ajusté pour l'âge :<br>Ne pas donner de traitement en l'absence de test de mesure des CD4 |
|           | Stage 1              |  |

<sup>a</sup> En cas d'infection opportuniste, passer la phase aiguë avant de commencer un TAR.

<sup>b</sup> Une valeur de référence des CD4 est utile pour faire le suivi du TAR, même si cela n'est pas un prérequis pour commencer ce traitement.

## 5.6 Critères pour commencer un TAR chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 18 mois chez qui un diagnostic présomptif d'infection à VIH sévère a été posé

Pour les situations où l'accès au test virologique n'est pas encore possible, l'OMS a élaboré des critères pour poser un diagnostic présomptif d'infection à VIH sévère chez l'enfant âgé de moins de 18 mois. Pour l'OMS, l'objectif est de pouvoir commencer un TAR susceptible de sauver la vie de cet enfant. Toute pathologie aiguë devra d'abord être prise en charge, puis un TAR sera commencé rapidement.

Chez le nourrisson et l'enfant qui ont commencé un TAR sur la base d'un diagnostic clinique présomptif d'infection à VIH sévère, le traitement doit faire l'objet d'un suivi rapproché, et la confirmation de l'infection à VIH doit être obtenue le plus tôt possible en utilisant des méthodes de test adaptées à leur âge. Il faut de plus réaliser à 18 mois un test sérologique du VIH chez l'enfant pour confirmer le statut définitif de l'infection à VIH. En fonction du résultat de ce test, les décisions ayant trait au traitement seront réévaluées. Le TAR ne peut être arrêté que si l'infection à VIH peut être écartée de façon certaine et si le nourrisson ou l'enfant n'est plus exposé au VIH (par ex. par l'allaitement au sein quand la mère est infectée par le VIH).

Il n'est pas recommandé de commencer un TAR sur la base d'un diagnostic clinique présomptif d'infection à VIH sévère lorsque le prestataire de soins cliniques n'a pas reçu de formation adéquate en matière de prise en charge du VIH et d'administration du TAR. Il n'est pas indiqué d'utiliser les critères cliniques pour poser un diagnostic présomptif d'infection à VIH chez l'enfant âgé de 18 mois ou plus, puisqu'un test de recherche d'anticorps permet de déterminer s'il est infecté ou non par le VIH.

Le tableau 8 dresse la liste des critères pour faire un diagnostic clinique présomptif.

**Tableau 8 : Critères pour faire un diagnostic présomptif d'infection à VIH sévère chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 18 mois lorsqu'il n'est pas possible de mesurer la charge virale**

| Il faut faire un diagnostic présomptif d'infection à VIH sévère si :                                    |  |
|---|--|
| 1. Il est confirmé que la recherche d'anticorps anti-VIH est positive chez l'enfant<br><br><b>ET SI</b> | 2a. L'enfant est symptomatique et présente au moins deux des pathologies suivantes : <ul style="list-style-type: none"><li>• muguet</li><li>• pneumonie sévère</li><li>• infection sévère</li></ul> <b>OU</b><br>2b. Une ou plusieurs pathologies définissant un stade sida <sup>a</sup> sont diagnostiquées |



### Il faut faire un diagnostic présomptif d'infection à VIH sévère si :

Chez le nourrisson séropositif au VIH, les autres résultats soutenant le diagnostic d'infection à VIH sévère sont :

- Récent décès de la mère lié au VIH ou infection à VIH avancée chez la mère
- % CD4 de l'enfant < 20 %

Confirmer le plus tôt possible le diagnostic d'infection à VIH.

<sup>a</sup> Les pathologies indiquant un stade sida incluent certaines – mais pas toutes – des pathologies cliniques pédiatriques de l'infection à VIH de stade 4, telles que la pneumonie à *Pneumocystis*, la méningite à cryptocoque, une émaciation sévère ou une malnutrition sévère, le sarcome de Kaposi, la tuberculose extrapulmonaire. Selon les définitions de la PCIME :

**Muguet :** petites plaques molles crémeuses de couleur blanche à jaune sur une muqueuse rouge ou normale se détachant habituellement par raclage (forme pseudomembraneuse), ou plaques rouges sur la langue, le palais ou la face interne des joues, habituellement douloureuses ou sensibles.

**Pneumonie sévère :** toux ou difficulté respiratoire chez un enfant présentant un tirage sous-costal, un stridor, ou tout signe général de danger de la PCIME ; c'est-à-dire enfant léthargique ou inconscient, incapable de boire ou de prendre le sein, vomissements, présence ou antécédents de convulsions au cours de la pathologie en cours ; bonne réponse aux antibiotiques.

**Infection sévère :** fièvre ou hypothermie chez un jeune enfant présentant un des signes de danger, ex. respiration rapide, tirage sous-costal, bombement de la fontanelle, léthargie, diminution des mouvements, refus de s'alimenter ou de pendre le sein, convulsions.

La fréquence avec laquelle le nombre de CD4 diminue lors de la survenue des pathologies décrites ci-dessus n'est pas connue.

## 6. PAR QUOI COMMENCER – LES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES DE PREMIÈRE INTENTION RECOMMANDÉS CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT

### 6.1 Recommandations

---

#### 6.1.1 Chez le nourrisson

1. Chez le nourrisson qui n'a pas été exposé aux ARV, commencer un TAR composé de névirapine (NVP) + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*
2. Chez le nourrisson qui a été exposé à la NVP ou à un autre INNTI pris par la mère ou le nourrisson dans le cadre d'un traitement pour la mère ou de la PTME, commencer un TAR composé de lopinavir/ritonavir (LPV/r) + 2 INTI.  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*
3. Chez le nourrisson dont l'exposition aux ARV n'est pas connue, commencer un TAR composé de NVP + 2 INTI.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de faible qualité)*

#### 6.1.2 Chez l'enfant

4. Chez l'enfant âgé de 12 à 24 mois qui a été exposé à la NVP ou à un autre INNTI pris par la mère ou le nourrisson dans le cadre d'un traitement pour la mère ou de la PTME, commencer un TAR composé de LPV/r + 2 INTI.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de faible qualité)*
5. Chez l'enfant âgé de 12 à 24 mois qui n'a pas été exposé à un INNTI, commencer un TAR composé de NVP + 2 INTI.  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*
6. Chez l'enfant de plus de 24 mois et de moins de 3 ans, commencer un TAR composé de NVP + 2 INTI.  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*
7. Chez l'enfant âgé de 3 ans ou plus, commencer un TAR contenant de la NVP ou de l'éfavirenz (EFV) + 2 INTI.  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*
8. Chez le nourrisson et l'enfant, la base de nucléosidiques des schémas thérapeutiques de TAR doit être, par ordre de préférence, l'un des suivants :
  - Lamivudine (3TC) + zidovudine (AZT)
  - 3TC + abacavir (ABC)
  - 3TC + stavudine (d4T)*(Recommandation soumise à conditions, données de faible qualité)*

#### 6.1.3 Chez le nourrisson et l'enfant présentant des pathologies particulières

9. Chez l'enfant âgé de plus de 3 ans présentant une tuberculose, le schéma thérapeutique à privilégier est EFV + 2 INTI.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*
10. Chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 3 ans présentant une tuberculose, les schémas thérapeutiques à privilégier sont NVP + 2 INTI ou un schéma thérapeutique associant trois nucléosidiques.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*

11. Chez l'enfant ou l'adolescent présentant une anémie sévère (< 7,5 g/dl) ou une neutropénie sévère (< 500 cellules/mm<sup>3</sup>), le schéma thérapeutique à privilégier est NVP + 2 INTI (éviter l'AZT).  
(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)
12. Chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans présentant une hépatite B, le schéma thérapeutique à privilégier est ténofovir disoproxil fumarate (TDF) + emtricitabine (FTC) ou 3TC + INNTI.  
(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)

## 6.2 Traitement antirétroviral dans le cadre d'une approche de santé publique

Les pays sont encouragés à utiliser une approche de santé publique afin de favoriser et de faciliter un accès plus large au TAR [5]. La standardisation et la simplification des schémas thérapeutiques sont deux des facteurs clés de cette approche. Par conséquent, il est suggéré aux pays de choisir d'une part un nombre restreint de schémas thérapeutiques de première intention et d'autre part des schémas thérapeutiques de deuxième intention appropriés, tout en reconnaissant qu'un enfant qui ne tolère ni un schéma thérapeutique de première intention ni un schéma thérapeutique de deuxième intention, ou qui se retrouve en échec thérapeutique avec ces deux types de traitement, pourra nécessiter l'aide d'un médecin plus expérimenté. L'utilisation de trois médicaments ARV est aujourd'hui le traitement standard de l'infection à VIH qui permet la meilleure suppression de la réplication virale et l'arrêt de la progression de l'infection à VIH. Il est important de maximiser la durabilité et l'efficacité de tout schéma thérapeutique de première intention en introduisant des interventions pour soutenir l'observance du traitement.

### Encadré 1 : Schéma thérapeutique de TAR de première intention standard

**2 NRTIs + 1 NNRTI**

Les schémas thérapeutiques à base d'INTI et d'INNTI sont efficaces et généralement moins chers. Qui plus est, ceux-ci sont parfois disponibles sous forme de médicaments génériques; les ARV qui composent ces schémas thérapeutiques n'exigent pas de chaîne du froid pour leur conservation.

**Tableau 9 : Exemples d'INTI et d'INNTI**

| INTI :   |   |  |
|--|---|--|
| Analogues de la thymidine :<br>zidovudine (AZT)<br>stavudine (d4T) | Analogue de la cytidine :<br>lamivudine (3TC) | Analogue de la guanosine :<br>abacavir (ABC) |
| INNTI :  |   |  |
| éfavirenz (EFV)<br>névirapine (NVP)                                |   |  |

Lors de la sélection des schémas thérapeutiques d'ARV pour entrer dans la liste nationale de médicaments, les facteurs suivants relatifs aux programmes doivent être pris en considération :

- la capacité de pouvoir proposer un traitement quel que soit l'âge du patient ;
- l'adéquation des formulations, en particulier pour les nourrissons et les jeunes enfants ;

- la facilité de dispensation pour les pharmaciens et les personnes qui s'occupent des enfants ;
- l'autorisation de mise sur le marché fournie par les autorités locales en matière de réglementation pharmaceutique, à la fois pour les produits utilisés et pour les doses recommandées ;
- le profil de toxicité ;
- les exigences en matière de suivi biologique ;
- la capacité à épargner les futures options de traitement ;
- l'éventualité de l'exposition du nourrisson au TAR maternel ou à des schémas prophylactiques d'ARV, lesquels peuvent engendrer une résistance aux ARV ;
- les problèmes liés à l'observance ;
- les affections courantes pouvant coexister (ex. co-infections, malnutrition, paludisme, tuberculose, hépatite B et hépatite C) ;
- la disponibilité et le rapport coût/efficacité ;
- la capacité des systèmes d'achat et d'approvisionnement de médicaments.

Le choix d'un schéma thérapeutique d'ARV peut aussi être soumis à d'autres contraintes :

- l'accès à un nombre réduit d'ARV sous des formes adaptées pour le traitement chez le nourrisson et le jeune enfant (voir ci-dessous les remarques à ce sujet) ;
- les limitations des services de santé (y compris des ressources humaines) ;
- la présence de différents types de VIH (ex. VIH-2).

### 6.3 Aspects à prendre en considération sur la formulation et les doses de médicaments à destination du nourrisson et de l'enfant

Des ARV de qualité garantie<sup>i</sup> en associations de médicaments en doses fixes<sup>ii</sup> ou sous plaquettes thermoformées (blister pack)<sup>iii</sup> étaient auparavant utilisés seulement chez l'adulte et le grand enfant. Ils sont depuis peu disponibles pour le jeune enfant. Pour l'adulte, des associations d'ARV ne nécessitant qu'une seule prise quotidienne sont maintenant disponibles, simplifiant davantage les schémas thérapeutiques d'ARV. Les associations de médicaments en doses fixes et la prise quotidienne unique du traitement ont l'avantage d'améliorer l'observance qui, en retour, limite l'émergence d'une résistance aux ARV. Les associations de médicaments en doses fixes simplifient aussi la conservation des ARV et les aspects logistiques de leur distribution.

**L'OMS encourage vivement au développement continu de nouvelles formulations en particulier à destination des nourrissons et des enfants.**

Pour traiter les nourrissons et les très jeunes enfants qui ne peuvent avaler ni comprimés ni gélules, il est nécessaire de continuer à disposer de sirops, de solutions, de formulations pour saupoudrage. Ils présentent toutefois un certain nombre d'inconvénients, notamment : l'offre est limitée, le coût est

- (i) Dans le cadre de ce document, il est attendu que les différents médicaments réunis dans des associations de médicaments en doses fixes de qualité garantie contiennent des médicaments individuels qui satisfont les standards internationaux de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Les travaux de l'OMS sur la préqualification des ARV sont disponibles sur Internet, voir (en anglais) <http://www.who.int/hiv/amds/en/>.
- (ii) Les associations de médicaments en doses fixes associent deux produits pharmacologiques ou plus dans une seule pilule, une seule gélule, un seul comprimé ou une même solution.
- (iii) Une présentation sous plaquette thermoformée (blister pack) est une plaquette en plastique ou en aluminium contenant deux ou plus pilules, gélules ou comprimés.

élevé, la conservation pose des problèmes, ils arrivent rapidement à expiration, l'excipient contient de l'alcool et le goût est désagréable. Aux enfants plus âgés, il est préférable de donner des formes galéniques solides. Voir à ce sujet le rapport du Groupe de travail sur les ARV pédiatriques de l'OMS portant sur les formulations pour enfants (en anglais seulement : <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>) [44]. La plupart des ARV sont disponibles sous formes de gélules et de comprimés en doses suffisamment faibles pour permettre une posologie précise chez l'enfant. Certains médicaments n'existent cependant pas sous une forme galénique solide avec une posologie adéquate aux fins d'utilisation pédiatrique. La pharmacocinétique du contenu de certains comprimés une fois écrasés ou de certaines gélules une fois ouvertes et saupoudrées a été évaluée (mais ce n'est pas le cas pour tous les comprimés et toutes les gélules existants).

L'utilisation de comprimés qu'il faut partager, en particulier de comprimés qui ne disposent pas d'une rainure pour les partager facilement, peut entraîner l'administration de doses excessives ou au contraire insuffisantes chez l'enfant, et ainsi augmenter le risque d'une résistance ou de toxicités. Dans certaines formes galéniques solides, toutes les composantes des ARV ne sont pas uniformément réparties dans les comprimés. S'il n'est pas le choix optimum, le fractionnement d'une forme galénique solide d'ARV à dosage adulte peut pourtant s'avérer l'une des seules options disponibles pour le traitement des enfants ; cette option doit être envisagée si aucune autre alternative n'est possible. Il est utile d'utiliser un coupe-comprimés, mais il est préférable de ne pas découper les comprimés en fractions plus petites que des moitiés de comprimés. Des études de pharmacocinétique menées chez l'enfant ont confirmé qu'il vaut mieux utiliser des formes galéniques liquides contenant un seul ARV que de partager des associations de médicaments en doses fixes pour adultes et de les administrer à de jeunes enfants [45].

Habituellement, la posologie chez l'enfant se calcule soit en fonction du poids du corps soit en fonction de la surface corporelle [46]. Comme ces mesures changent avec la croissance, les ARV doivent être ajustés pour éviter le risque d'un sous-dosage. La standardisation est importante, et il est recommandé à ce propos que les agents de santé reçoivent des tableaux de posologie simplifiée à administrer. Ces tableaux peuvent varier d'un endroit à l'autre selon l'offre d'ARV et de formes galéniques disponibles dans les pays concernés. L'OMS a conçu des exemples types de tableaux de posologie en fonction du poids ainsi que des outils pour aider les pays à standardiser et à calculer la posologie de chaque ARV<sup>iv</sup> (voir annexe E). Toute une gamme de formulations en doses fixes est désormais disponible pour l'enfant, notamment d4T/3TC/NVP, AZT/3TC/NVP et ABC/3TC.

## 6.4 Choisir un schéma thérapeutique de première intention

---

Des études qui ont porté sur le TAR chez l'enfant, et dans lesquelles différents schémas thérapeutiques d'ARV puissants ont été utilisés, ont montré des améliorations similaires à celles observées chez l'adulte en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité et en termes d'amélioration de certains marqueurs de remplacement de ces indicateurs [38, 47-52].

### 6.4.1 Chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 24 mois

Pour le schéma thérapeutique du nourrisson ou de l'enfant âgé de moins de 24 mois, n'ayant jamais été exposé à un INNTI (pris par sa mère ou par lui-même), ou dont l'exposition aux ARV n'est pas

---

(iv) Le site Internet de l'OMS propose un outil générique pour aider à l'élaboration des tableaux de posologie. Sous la forme d'une feuille de calcul Excel, cet outil est disponible à l'adresse suivante (en anglais seulement) : <http://www.who.int/hiv/paediatric/generictool/en/>.

connue (ARV pris par sa mère ou par lui-même), il est recommandé de commencer un traitement contenant trois ARV, dont de la NVP.

**Encadré 2 : Schéma thérapeutique privilégié pour le nourrisson ou l'enfant âgé de moins de 24 mois n'ayant jamais reçu de NVP et chez qui il n'existe pas d'exposition antérieure connue à la NVP**

**NVP+3TC+AZT**

Deux INTI sont associés à la NVP en tant qu'INNTI (encadré 2). Les ARV inhibiteurs de la transcriptase inverse empêchent la réplication du VIH en inhibant l'action de la transcriptase inverse, l'enzyme que le VIH utilise pour faire une copie ADN de son ARN. Actuellement, il n'est pas recommandé d'utiliser l'EFV chez l'enfant âgé de moins de 3 ans, en raison de l'insuffisance des informations disponibles sur la posologie adéquate.

Les données issues d'une méta-analyse récente et d'études d'observation confirment que les nourrissons infectés par le VIH et exposés aux INNTI (dans le cadre d'une prophylaxie reçue par le nourrisson, du traitement de la mère ou d'une prophylaxie reçue par celle-ci) ont une résistance virale de manière patente [53, 54]. Une étude d'observation [53] ainsi qu'un récent essai contrôlé randomisé [55] ont établi que la réponse aux schémas thérapeutiques de première intention contenant de la NVP peut être compromise chez le nourrisson et l'enfant plus âgé infectés par le VIH malgré une exposition per-partum ou péripartum à la NVP. De ce fait, chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 24 mois infectés par le VIH et ayant des antécédents d'exposition à de la NVP, ou à un TAR ou une prophylaxie contenant un INNTI reçu par sa mère, il est recommandé d'utiliser un schéma thérapeutique par trois ARV à base d'un inhibiteur de la protéase (IP). Si les IP ne sont pas disponibles, bon marché ou si leur utilisation n'est pas faisable, il est recommandé d'utiliser un traitement à base de NVP ([voir annexe J, figure 5](#)).

**Encadré 3 : Schéma thérapeutique initial privilégié chez le nourrisson ou l'enfant âgé de moins de 24 mois qui a été exposé à un INNT**

**LPV/r+3TC+AZT**

Dans ce cas de figure, le groupe d'experts de ces lignes directrices a jugé que les données et l'analyse des risques/avantages justifiaient une recommandation forte. Mais il a également admis que, dans de nombreuses situations aux ressources limitées, le LPV/r est à ce jour rarement disponible, coûte souvent trop cher et que son utilisation est rarement faisable du fait d'impératifs liés à la chaîne du froid. De plus, l'utilisation du LPV/r dans un schéma thérapeutique de première intention peut compromettre à l'avenir les compositions possibles d'un puissant schéma thérapeutique de deuxième intention.

#### 6.4.2 Chez l'enfant âgé de 24 mois ou plus

Il est recommandé d'utiliser deux INTI plus un INNTI dans le schéma thérapeutique de l'enfant âgé de 24 mois ou plus (encadré 1), en tenant compte des deux exceptions suivantes : l'EFV doit être évité d'une part chez l'adolescente en raison de l'effet tératogène potentiel de cet ARV au cours du premier trimestre de grossesse, et d'autre part chez l'enfant âgé de moins de 3 ans en raison de l'insuf-

fisance des informations disponibles sur la posologie adéquate pour ce groupe d'âge. ([Se reporter au tableau 10](#) pour un récapitulatif des recommandations de schémas thérapeutiques de TAR de première intention pour le nourrisson et l'enfant).

L'utilisation d'un schéma thérapeutique par trois INTI (c'est-à-dire [AZT ou d4T]+3TC+ABC) peut être envisagée comme une option pour commencer un traitement dans certaines circonstances particulières ([voir encadré 4](#)). Les résultats de certaines études menées chez l'adulte [57-60] sont préoccupants ; elles ont en effet montré qu'un schéma thérapeutique associant trois INTI avait d'une certaine manière une efficacité virologique plus faible que les associations de trois médicaments avec deux classes d'ARV différentes. L'utilisation de ce type de schémas thérapeutiques a été restreinte aux enfants âgés de moins de 3 ans qui reçoivent un traitement contre la tuberculose, la NVP n'étant alors pas forcément le meilleur choix du fait de ses interactions avec la rifampicine ([voir le chapitre 13](#)). Ce schéma thérapeutique peut être envisagé chez l'adolescente qui peut devenir enceinte ou ayant une mauvaise observance de son traitement (que cette mauvaise observance soit anticipée ou documentée) ([voir chapitre 15](#)).

**Encadré 4 : Schéma thérapeutique d'ARV alternatif recommandé chez le nourrisson et l'enfant en vue de simplifier la prise en charge des toxicités, des co-morbidités et des interactions médicamenteuses**

**AZT ou d4T<sup>a</sup> +3TC<sup>b</sup>+ABC**

<sup>a</sup> L'AZT ne doit pas être donné en association avec du d4T.

<sup>b</sup> Quand cela est possible, le FTC peut être utilisé à la place du 3TC chez l'enfant âgé de plus de 3 mois.

## 6.5 Choisir les INTI

Les INTI recommandés chez l'enfant sont décrits ci-dessous.

La *lamivudine* (3TC) est un puissant INTI qui a parfaitement démontré son efficacité, son innocuité et qu'il est bien toléré chez l'enfant infecté par le VIH ; elle est la pièce maîtresse de la base de deux INTI qui sert au traitement. La lamivudine est généralement donnée deux fois par jour à l'enfant et fait partie d'un certain nombre d'associations de médicaments en doses fixes. À partir d'un certain âge, il est possible de donner une seule dose par jour.

L'*emtricitabine* (FTC) est un INTI récent qui fait partie depuis peu des options pouvant entrer dans la composition des schémas thérapeutiques de première intention pour adulte recommandés par l'OMS ; elle est aussi disponible pour être utilisée chez l'enfant. L'emtricitabine peut être donnée en une seule prise quotidienne. Sa structure est voisine de celle du 3TC, et ces deux INTI partagent le même profil de résistance [61]. Quand elle est disponible, elle peut être utilisée à la place du 3TC chez l'enfant âgé de plus de 3 mois [62].

La *stavudine* (d4T) est mieux tolérée que l'AZT en début de traitement et n'exige pas de suivi de l'hémoglobine ou de suivi biologique. Cependant, il est l'INTI le plus souvent associé à des problèmes de lipoatrophie et d'acidose lactique [63]. Des neuropathies périphériques, des élévations des transaminases hépatiques et des pancréatites ont également été observées.

La *zidovudine* (AZT) est généralement bien tolérée chez l'enfant ; elle a toutefois été associée à des complications métaboliques, mais à un degré moindre que le d4T. Les effets secondaires sont plus fréquents avec l'AZT en début de traitement. Cet ARV pouvant entraîner une anémie et une neutropé-

nie sévères, un suivi hématologique est conseillé [64]. Ceci est particulièrement important dans les zones à forte prévalence de paludisme ou quand la malnutrition est répandue et que la prévalence de l'anémie est élevée chez les jeunes enfants. La prise de grandes quantités d'AZT sous forme galénique liquide est mal tolérée; il existe à présent des associations de médicaments en doses fixes pour enfant contenant de l'AZT. En cas d'intolérance, l'ABC ou le d4T peuvent être substitués à l'AZT, sauf dans les cas de suspicion d'acidose lactique où l'on utilisera de préférence l'ABC.

*L'abacavir (ABC)* est une alternative d'INTI utilisée dans les traitements de première intention. Des données issues d'essais cliniques indiquent un profil d'innocuité identique chez l'enfant et chez l'adulte, avec une toxicité hématologique très faible [65]. Toutefois, deux essais cliniques de grande taille ont retrouvé une association chez l'adulte entre la prise d'ABC et la survenue d'un infarctus du myocarde [66-67]; une méta-analyse de 54 essais cliniques portant sur l'utilisation de l'ABC ainsi qu'un autre essai clinique plus récent n'ont en revanche pas retrouvé une telle prédisposition aux maladies cardiovasculaires [68-69]. Les associations d'INTI contenant de l'ABC forment une base d'INTI solide, tant pour être utilisée en association avec un INNTI que pour entrer dans la composition d'un schéma thérapeutique associant trois INTI. Parmi les INTI, l'ABC est celui qui a le moins d'effet sur l'ADN mitochondrial [70] et il est le substitut du d4T ou de l'AZT à privilégier chez l'enfant développant une acidose lactique lors d'un traitement contenant du d4T. L'ABC est cependant associé à des phénomènes d'hypersensibilité (parfois mortels) chez 3 % des enfants environ qui le reçoivent, selon des études réalisées en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique [71]. La fréquence de survenue de phénomènes d'hypersensibilité à l'ABC n'est pas connue pour les autres régions du monde. Chez le nourrisson et l'enfant, l'ABC doit être arrêté en cas de suspicion d'hypersensibilité et ne plus jamais être réutilisé ([voir annexe F](#)). Les enfants et/ou les personnes qui s'occupent d'eux doivent être avertis de ce risque de phénomène d'hypersensibilité et de la nécessité d'aller consulter immédiatement leur prestataire de soins si les signes ou symptômes d'un tel phénomène sont constatés.

Le *ténofovir (TDF)* fait à présent partie des options d'INTI privilégiées chez l'adulte en traitement de première intention. Généralement bien toléré [72] chez l'adulte, plusieurs études signalent tout de même la survenue d'une insuffisance rénale associée à son utilisation [73-75]. Vu l'insuffisance des données disponibles sur son innocuité et sa toxicité chez l'enfant (en particulier quant à la possibilité d'effets sur la minéralisation osseuse), l'utilisation du TDF chez les jeunes enfants n'est pas encore recommandée. Une étude menée chez 16 enfants infectés par le VIH (âgés de 6,4 à 17,9 ans) comparant le TDF au d4T sur une période de 12 mois de traitement a rapporté que l'utilisation du TDF n'était pas associée à une anomalie de la minéralisation osseuse et était associée à une bonne réponse immunologique au TAR [76]. Une étude menée chez des enfants infectés par le VIH (âgés de 8,3 à 16,2 ans) où le TDF faisait partie d'un traitement de sauvetage a toutefois montré une diminution de plus de 6 % de la densité minérale osseuse chez 30 % environ des enfants évalués après 48 semaines de traitement sous TDF [77]. Une autre recherche menée par la suite a retrouvé les mêmes résultats, suggérant que l'utilisation du TDF doit rester limitée chez les enfants prépubères [78]. Des essais cliniques sont actuellement en cours chez l'enfant à partir de deux ans et n'ayant jamais reçu de TAR.

*La didanosine (ddI)* est un INTI analogue nucléosidique de l'adénosine. Il n'est habituellement utilisé que dans les schémas thérapeutiques de deuxième intention ([voir chapitre 12](#)).



### 6.5.1 Choisir les INTI du schéma thérapeutique de première intention

Pour le schéma thérapeutique de première intention, le choix entre le d4T, l'AZT ou l'ABC doit se faire au niveau du pays en prenant en compte le contexte local. Il est néanmoins recommandé que deux de ces INTI au moins soient disponibles pour permettre la substitution d'un ARV par un autre en cas de toxicité.

Le d4T ne nécessite qu'un suivi biologique peu intensif, ce qui peut être une bonne raison pour le préférer à l'AZT dans la composante d'INTI, en particulier lors de l'extension rapide des programmes. Chez l'enfant qui reçoit un schéma thérapeutique contenant du d4T, il existe cependant un risque à long terme, notamment de lipotrophie. Le d4T est de moins en moins utilisé chez l'adulte du fait de la survenue de problèmes de toxicité souvent irréversible. Les toxicités du d4T sont liées à l'accumulation intracellulaire de l'ARV et de ses métabolites, à l'origine d'un empoisonnement entravant la fonction mitochondriale. Ceci explique que la toxicité du d4T se développe progressivement et sur une plus longue période de temps que les toxicités des autres ARV. La clairance du d4T est toutefois plus élevée chez l'enfant, et les taux intracellulaires sont habituellement inférieurs à ceux retrouvés chez l'adulte. L'enfant peut développer une toxicité liée au d4T – et ceci se produit en effet –, mais le fait a été bien moins souvent signalé que chez l'adulte [64, 79-81].

Au contraire du d4T, la toxicité de l'AZT est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte, une anémie survenant dans des proportions plus élevées chez l'enfant au cours des premiers mois de traitement. Sur le long terme, l'AZT est toutefois beaucoup mieux toléré que le d4T; malgré ce problème d'anémie et son coût plus élevé, l'utilisation de cet ARV est à privilégier par rapport à celle du d4T.

Ces lignes directrices introduisent l'ABC comme l'un des INTI à privilégier dans un schéma thérapeutique de première intention. Le choix des INTI pour le schéma thérapeutique de première intention a un impact sur le TAR de deuxième intention. L'AZT et le d4T sont tous les deux des analogues de la thymidine, et leurs profils de résistance sont très proches. L'échec thérapeutique d'un traitement à base d'AZT ou de d4T conduit à l'accumulation de mutations de l'analogue de la thymidine. Plus le schéma thérapeutique à base de d4T – ou d'AZT – continue à être administré à l'enfant alors qu'il a échoué, plus grande sera l'accumulation de mutations de l'analogue de la thymidine. Des mutations multiples de l'analogue de la thymidine réduisent la sensibilité de l'ABC, et donc peuvent avoir des conséquences sur la réussite future du traitement de deuxième intention. Par contraste, la résistance à l'ABC ne conduit pas à une résistance aux analogues de la thymidine; l'un des avantages importants d'utiliser l'ABC comme ARV de première intention est que l'AZT et le d4T conserveront tous deux leur efficacité pour un schéma thérapeutique de deuxième intention.

Les options de traitement pédiatrique sont limitées mais tous ces choix sont désormais disponibles sous forme d'associations de médicaments génériques en doses fixes appropriées pour l'enfant. Pour les schémas thérapeutiques de première intention, ces lignes directrices recommandent d'utiliser les INTI dans l'ordre de préférence suivant : privilégier l'AZT à l'ABC et l'ABC au d4T. Cette recommandation cherche à trouver un équilibre entre les questions de toxicités, les problèmes de coût et ce qu'il est possible de faire en pratique. Les programmes nationaux devront prendre en compte les toxicités spécifiques à court terme et à long terme ainsi que les risques et les avantages relatifs de chaque option de schéma thérapeutique de première intention pour déterminer le choix optimal d'INTI à utiliser dans le traitement de première intention. Le d4T et l'AZT ne doivent jamais être utilisés de façon concomitante en raison d'un antagonisme prouvé entre ces deux INTI [82-83].

## 6.6 Choisir un INNTI

---

Les schémas thérapeutiques à base d'INNTI sont aujourd'hui les associations les plus souvent prescrites pour commencer un traitement. Ils sont puissants, c'est-à-dire qu'ils réduisent rapidement la charge virale, mais ils ne sont cependant pas efficaces contre l'infection par le VIH-2 ou l'infection par le VIH-1 du groupe O, et une seule mutation peut entraîner une résistance à tous les INNTI actuellement disponibles. L'EFV et la NVP sont deux INNTI ayant prouvé leur efficacité chez l'enfant quand ils ont été employés en associations d'ARV appropriées dans des schémas thérapeutiques. Avant de choisir un INNTI, il faudra cependant évaluer rigoureusement son profil de toxicité, ses interactions potentielles avec d'autres traitements, ainsi que son coût, et prendre en compte le fait que l'on manque d'informations sur la posologie de l'EFV chez le jeune enfant [84-91].

L'*éfavirenz* (EFV) n'est actuellement pas recommandé pour l'enfant âgé de moins de 3 ans car sa posologie n'a pas été déterminée pour cette population-là. Son utilisation est principalement associée à des toxicités au niveau du système nerveux central (SNC), à des effets tératogènes et à la survenue de rashes. Les rashes sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte; généralement modérés, ils nécessitent rarement l'arrêt du traitement. Les symptômes au niveau du SNC s'estompent après 10 à 14 jours chez la majorité des patients; des études d'observation ont rapporté des perturbations transitoires du SNC chez 26 % à 36 % des enfants recevant de l'EFV [52, 91]. L'utilisation de l'EFV doit être évitée chez les enfants aux antécédents de maladie psychiatrique sévère, en cas de grossesse potentielle (à moins qu'une contraception efficace puisse être garantie) et pendant le premier trimestre de grossesse. Pour ces enfants, il sera préférable d'utiliser la NVP (voir ci-dessous). L'EFV est l'INNTI de premier choix chez les enfants âgés de plus de 3 ans présentant une co-infection VIH/tuberculose [92] ([voir chapitre 13](#)).

La *névirapine* (NVP) doit être prescrite seulement en association avec d'autres ARV, sauf si elle est utilisée dans le cadre d'une prophylaxie pour réduire le risque de transmission périnatale de l'infection à VIH. La NVP est associée plus souvent que les autres ARV à la survenue de rashes. Les rashes liés à l'utilisation de la NVP (avec éventuellement syndrome de Stevens-Johnson) peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital. Comme il est indiqué ci-dessous, la NVP est aussi associée à la survenue de phénomènes de toxicité hépatique rares qui peuvent également mettre le pronostic vital en jeu. Dans ces deux situations, la NVP doit être arrêtée de façon définitive et ne jamais plus être réutilisée ([voir chapitre 9](#) et [annexe F](#)). Il est donc préférable de ne pas l'utiliser chez les enfants recevant d'autres médicaments à toxicité hépatique, ou d'autres médicaments pouvant entraîner un rash. Les données sur l'utilisation de la NVP chez l'enfant co-infecté par le VIH et l'hépatite B sont limitées. Aujourd'hui, la NVP est le seul INNTI disponible pour le nourrisson. Elle fait également partie de toutes les associations de médicaments en doses fixes à trois ARV aujourd'hui disponibles.

La NVP peut être l'INNTI à privilégier chez les adolescentes en cas de grossesse potentielle ou au cours du premier trimestre de grossesse, l'EFV devant être écarté du fait de son effet tératogène potentiel. Bien que l'association de toxicités hépatiques et à de rashes sévères avec l'utilisation de NVP ait été signalée, l'examen de l'innocuité de la NVP n'a pas confirmé d'augmentation du risque de survenue d'effet indésirable grave chez la femme enceinte dont le nombre de CD4 est situé entre 250 et 350 cellules/mm<sup>3</sup>. Il en a été conclu que les avantages d'utiliser la NVP pendant la grossesse l'emportent sur les risques [21]. Commencer un TAR chez une adolescente enceinte infectée par le VIH nécessite néanmoins un suivi rigoureux.

Des données limitées suggèrent que l'EFV et la NVP peuvent tous les deux interagir avec les pilules à base d'œstrogène. Pour éviter une exposition à l'EFV au cours du premier trimestre de grossesse, il est recommandé que les adolescentes sexuellement actives qui reçoivent régulièrement de l'EFV utilisent une méthode de barrière pour prévenir la grossesse en plus ou à la place des contraceptifs oraux. Des études sont en cours pour évaluer les interactions entre les contraceptifs injectables à base d'acétate de médroxyprogestérone retard (AMPR) et certains IP et INNTI. Malgré des études de pharmacocinétique qui ont suggéré que l'efficacité de contraceptifs était compromise, un essai clinique large a évalué les interactions potentielles entre l'AMPR et certains IP et INNTI sans trouver aucune interaction clinique importante [93-96].

L'étravirine (ETV) est un nouvel INNTI qui reste actif contre le VIH présentant certaines mutations de résistance aux INNTI. Il est bien toléré chez l'adulte. Un comprimé pédiatrique de 25 mg est en cours d'essais cliniques.

L'annexe E fournit des informations plus détaillées sur les posologies, les préparations, la conservation des ARV présentés dans la liste ci-dessus, ainsi que des instructions particulières sur leur administration.

## 6.7 L'utilisation des inhibiteurs de la protéase (IP) dans le traitement initial

L'efficacité des IP chez les enfants n'ayant jamais reçu d'ARV a été démontrée. Généralement, ils ne sont toutefois pas utilisés dans le traitement de première intention afin de préserver une nouvelle classe d'ARV efficaces pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention. Chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 24 mois, qui ont été exposés à la NVP ou à d'autres INNTI soit directement soit dans le cadre d'une prophylaxie maternelle donnée avant le travail, pendant l'accouchement ou pendant l'allaitement au sein, le LPV/r est l'IP à présent recommandé dans les schémas thérapeutiques de première intention.

Les IP empêchent la réplication virale en inhibant l'activité d'une enzyme, la protéase, qui est utilisée par le VIH pour fractionner les protéines nécessaires pour assembler de nouvelles particules virales. Les IP utilisés chez l'enfant sont le LPV, le RTV, le nelfinavir (NFV), l'atazanavir (ATZ), le fosamprenavir (FPV), le darunavir (DRV) [97] ainsi que d'autres IP récents qui sont actuellement disponibles pour le traitement de l'adulte. Le RTV est particulier, en ce sens qu'il inhibe une enzyme hépatique qui en temps normal métabolise les IP. Il n'est pas utilisé pour sa propre activité antirétrovirale, mais le plus souvent en faibles doses pour potentialiser les effets des autres IP. À ce jour, le LPV/r est le seul IP disponible en co-formulation; il a été utilisé à large échelle chez l'enfant.

Des informations sur les IP aujourd'hui disponibles sont détaillées dans le chapitre 12.

**Des informations détaillées sur la posologie des ARV se trouvent dans l'annexe E.**

**Attention, ces informations sont susceptibles d'être mises à jour entre deux publications.  
Pour connaître les dernières informations mises à jour, il est conseillé aux lecteurs de consulter  
le site internet.**

**<http://www.who.int/hiv/topics/paediatric/en/index.html> (en anglais)**

## 6.8 Résumé du chapitre 6 – Schémas thérapeutiques d'ARV de première intention

Tableau 10: Récapitulatif des schémas thérapeutiques d'ARV de première intention privilégiés chez le nourrisson et l'enfant

| Groupe de patients  | Schémas thérapeutiques de première intention standards |
|---|--|
| <b>NOURRISSONS</b>  |  |
| Nourrisson ou enfant âgé de moins de 24 mois qui n'a pas été exposé aux ARV             | NVP + 2 INTI   |
| Nourrisson ou enfant âgé de moins de 24 mois exposé à un INNTI                          | LPV/r + 2 INTI   |
| Nourrisson ou enfant âgé de moins de 24 mois dont l'exposition aux ARV n'est pas connue | NVP + 2 INTI   |
| <b>ENFANTS</b>  |  |
| Enfant âgé de 24 mois à 3 ans   | NVP + 2 INTI   |
| Enfant de plus de 3 ans   | NVP ou EFV + 2 INTI                                    |

### Encadré 5: Schémas thérapeutiques à base de névirapine

**Névirapine + AZT/3TC (à privilégier)**  
**OU**  
**Névirapine + ABC/3TC**  
**OU**  
**Névirapine + d4T/3TC**

### Encadré 6: Schémas thérapeutiques à base d'éfavirenz

**Éfavirenz + AZT/3TC (à privilégier)**  
**OU**  
**Éfavirenz + ABC/3TC**  
**OU**  
**Éfavirenz + d4T/3TC**

**Encadré 7 : Schémas thérapeutiques à base d'un inhibiteur de la protéase**

**Lopinavir/ritonavir + AZT/3TC (à privilégier)  
OU  
Lopinavir/ritonavir + ABC/3TC  
OU  
Lopinavir/ritonavir + d4T/3TC**

**Tableau 11 : Schémas thérapeutiques de première intention à privilégier dans certaines situations particulières**

| <b>Situation</b>   | <b>Schéma thérapeutique de première intention à privilégier</b> |
|--|---|
| <b>PATHOLOGIES CONCOMITANTES</b>                                     |   |
| Enfant ou adolescent présentant une anémie sévère                    | NVP + 2 INTI (éviter l'AZT)                                     |
| Enfant âgé de moins de 3 ans présentant une tuberculose              | NVP + 2 INTI<br>OU<br>3 INTI :<br>AZT ou d4T + (3TC+ABC)        |
| Enfant âgé de 3 ans ou plus ou adolescent présentant une tuberculose | EFV + 2 INTI<br>OU<br>3 INNTI :<br>AZT ou d4T + (3TC+ABC)       |
| Adolescent présentant une hépatite B                                 | TDF+FTC ou 3TC+INNTI*   |

\* L'EFV ne doit pas être commencé au cours du premier trimestre de grossesse ou chez la femme qui peut tomber enceinte à moins que l'utilisation d'un contraceptif efficace soit assurée.

# 7. SUIVI CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

## 7.1 Recommandations

---

### 7.1.1 Suivi du nombre de CD4

1. Un test de numération des CD4 doit être effectué au moment où le diagnostic de l'infection à VIH est posé, puis tous les 6 mois. Le suivi de la numération des CD4 doit être plus fréquent quand leur nombre s'approche du seuil pour commencer un TAR.  
*(Recommandation forte, données de très faible qualité)*
2. Un test de numération des CD4 doit être effectué avant de commencer un TAR.  
*(Recommandation forte, données de très faible qualité)*
3. Un test de numération des CD4 doit être effectué tous les 6 mois après avoir commencé un TAR.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*
4. Faire un test de numération des CD4 en cas de survenue d'une nouvelle pathologie définissant l'un des stades cliniques de l'OMS<sup>i</sup>, notamment en cas de cassure de la courbe de croissance ou de retard dans le développement neurologique.  
*(Recommandation forte, données de très faible qualité)*
5. Lorsque les capacités pour réaliser un test de numération des CD4 sont limitées, faire des tests de numération des CD4 ciblés pour évaluer l'importance des pathologies cliniques.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*

### 7.1.2 Suivi de la charge virale

6. Un test de mesure de la charge virale est souhaitable avant de commencer un TAR, mais il n'est pas indispensable.  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*
7. Quand cela est possible, la charge virale doit être mesurée pour confirmer un échec clinique ou un échec immunologique avant de changer le schéma thérapeutique.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*

### 7.1.3 Suivi clinique et biologique systématique

8. Le taux d'hémoglobine de référence (et si possible le nombre de leucocytes de référence) doit être déterminé au moment du début du TAR.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de faible qualité)*
9. En cas d'utilisation d'un schéma thérapeutique contenant de l'AZT chez le nourrisson et l'enfant, mesurer le taux d'hémoglobine 8 semaines après le début du traitement ou plus fréquemment selon les symptômes.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*
10. La croissance, le développement et la nutrition doivent être suivis tous les mois.  
*(Recommandation forte, données de faible qualité)*
11. Le suivi biologique de la toxicité des ARV doit être orienté en fonction des symptômes.  
*(Recommandation forte, données de très faible qualité)*

---

(i) Une pathologie définissant l'un des stades cliniques de l'OMS est un changement dans l'état de santé qui entraîne un changement dans le stade de l'infection à VIH chez l'enfant, comme défini dans les lignes directrices de l'OMS ([voir les annexes C et E](#)).

## 7.2 Principe

---

L'incapacité de réaliser un suivi biologique, notamment des CD4 ou de la charge virale, ne doit pas empêcher un enfant de recevoir un TAR.

## 7.3 Contexte

---

Une évaluation clinique et une évaluation biologique de référence doivent être réalisées au départ (c'est-à-dire à l'entrée dans le service de prise en charge du VIH) chez l'enfant qui entre dans un service de prise en charge mais qui ne remplit pas encore les critères pour recevoir le TAR. L'évaluation clinique et l'évaluation biologique doivent être répétées au début du TAR puis sous TAR.

En situation de ressources limitées, l'OMS recommande, quand cela est possible, de suivre les enfants infectés par le VIH qui reçoivent un TAR en utilisant une évaluation biologique en plus des paramètres cliniques. L'incapacité de faire un suivi biologique, notamment des CD4 et de la charge virale, ne doit pas empêcher un enfant de recevoir un TAR. Il est éminemment souhaitable que chaque pays établisse un protocole de suivi biologique, en vue d'améliorer l'efficacité des interventions thérapeutiques et pour garantir le niveau maximum d'innocuité lors de la fourniture des ARV [98-100].

## 7.4 Évaluation clinique et biologique de référence

---

Chez le nourrisson et l'enfant infectés par le VIH, l'évaluation de référence consiste en une évaluation clinique et des tests biologiques minimums, quand cela est possible. L'un des objectifs de cette première évaluation est de détecter la présence d'infections opportunistes actives. Cette visite de consultation doit aussi être l'occasion de fournir un conseil et un soutien aux enfants et/ou aux personnes qui s'occupent d'eux sur le partage de leur statut par rapport au VIH avec d'autres personnes ainsi que sur la nutrition et la prévention secondaire, et d'identifier également tout autre besoin particulier.

### Encadré 8 : Évaluation clinique de référence chez l'enfant

Après la confirmation de la séropositivité de l'enfant, une évaluation clinique de référence doit être faite ; elle prendra en compte :

- poids, taille, périmètre crânien et autres mesures de la croissance
- stades cliniques de l'infection à VIH (annexe C)
- développement de l'enfant
- dépistage du paludisme, de la tuberculose et de l'exposition à la tuberculose
- recherche de pathologies concomitantes (par exemple l'infection par l'hépatite B ou C, la tuberculose, d'autres co-infections ou maladies opportunistes, une grossesse chez l'adolescente)
- informations sur les médicaments concomitants, y compris le cotrimoxazole et les traitements à base de plantes
- état nutritionnel, y compris une évaluation de la qualité et de la quantité de l'apport nutritionnel
- si l'enfant réunit les critères pour recevoir le TAR : évaluation du niveau de préparation de l'enfant et de la personne qui s'occupe de lui vis-à-vis du traitement.

### Encadré 9 : Évaluation biologique de référence chez l'enfant

- confirmation de l'infection à VIH en utilisant un test virologique ou un test de recherche des anticorps
- mesure du pourcentage de CD4 (mesure à privilégier chez l'enfant âgé de moins de 5 ans) ou du nombre absolu de CD4 quand cela est possible
- mesure de l'hémoglobine en cas d'utilisation d'un schéma thérapeutique de première intention contenant de l'AZT
- numération des leucocytes, quand cela est possible
- test de grossesse pour les adolescentes sexuellement actives, en fonction des antécédents
- statut de l'infection par l'hépatite B et C, quand cela est possible
- mesure de la charge virale, quand cela est possible.

## 7.5 Suivi systématique des enfants qui ne remplissent pas encore les critères pour recevoir le TAR

En raison de la progression rapide de l'infection à VIH chez le nourrisson et le jeune enfant, il est conseillé que le suivi clinique et biologique soit plus rapproché dans ces groupes d'âges que chez l'adulte. Chez l'enfant infecté par le VIH qui ne remplit pas encore les critères pour recevoir le TAR, l'évaluation clinique doit être faite tous les 3 à 6 mois au minimum et prendre en compte les mêmes paramètres que ceux utilisés lors de l'évaluation de référence. Le suivi des CD4 doit être réalisé tous les 6 mois ; le nombre de CD4 est utile pour déterminer si l'enfant remplit désormais les critères pour recevoir un TAR et/ou une prophylaxie au cotrimoxazole. L'évaluation clinique et la numération des CD4 doivent être réalisées plus souvent à mesure que l'enfant s'approche des seuils cliniques ou immunologiques pour commencer un TAR et au moment où l'enfant commence à recevoir le TAR ([voir tableau 6](#)). Le suivi systématique de la charge virale n'est pas indispensable en situation de ressources et de capacités limitées ; l'OMS ne fait pas de recommandation particulière sur la valeur des seuils virologiques pour commencer un traitement.

Plutôt que le nombre absolu de CD4, il faut privilégier le pourcentage de CD4 chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. Cependant, l'incapacité de réaliser un suivi biologique, que ce soit des CD4 ou de la charge virale, ne doit pas empêcher l'enfant de recevoir un TAR.

## 7.6 Le suivi systématique des enfants sous TAR

Pour un nourrisson ou un enfant sous TAR, la fréquence du suivi clinique dépend de sa réponse au TAR. Une fois le TAR commencé, les consultations de suivi doivent se produire au minimum :

- après 2, 4, et 8 semaines chez le nourrisson, puis toutes les 4 semaines au cours de la première année
- après 2, 4, 8, et 12 semaines chez l'enfant, puis tous les 2 à 3 mois une fois passée la phase aiguë sous traitement.

[Voir figure 7 de l'annexe J](#) pour une description des consultations de suivi chez le nourrisson et l'enfant sous TAR.



L'évaluation clinique systématique doit comporter une discussion avec l'enfant et/ou la personne qui s'occupe de lui sur sa/leur compréhension du traitement et de l'observance du traitement, ainsi que sur son/leur besoin de soutien supplémentaire. Chez le nourrisson et l'enfant, les signes essentiels à suivre pour connaître la réponse au TAR sont :

- amélioration de la croissance chez le nourrisson et l'enfant présentant un retard de croissance
- amélioration des symptômes neurologiques et du développement chez l'enfant présentant une encéphalopathie ou en cas de retard chez l'enfant dans les différentes étapes du développement
- diminution de la fréquence des infections (infections bactériennes, muguet et/ou autres infections opportunistes).

Il faut prêter une attention particulière à l'observation des effets du traitement sur l'enfant, en recherchant les symptômes potentiels de toxicité des ARV et d'échec thérapeutique potentiel du TAR (c'est-à-dire en faisant une nouvelle évaluation du stade clinique de l'OMS).

**L'évaluation biologique** du nombre de CD4 est souhaitable 6 mois au moins après le début du TAR, puis tous les 6 mois par la suite. Il est conseillé de faire un suivi plus fréquent des CD4 dans les cas suivants : pathologies nouvelles ou récurrentes définissant l'un des stades cliniques, cassure de la courbe de croissance ou retard de développement neurologique. Lorsque les capacités pour réaliser un test de numération des CD4 sont limitées, il faut faire des tests de numération des CD4 ciblés pour évaluer les pathologies cliniques. Il n'est pas nécessaire de faire un suivi systématique de la charge virale quand la capacité et les ressources sont limitées ; cependant, une mesure de la charge virale doit être si possible utilisée pour confirmer un échec clinique suspecté ou un échec immunologique suspecté. Quand ce test est disponible, il faut évaluer la charge virale 6 mois après le début du TAR chez le nourrisson sous schéma thérapeutique à base d'INNTI qui a été exposé à un INNTI per-partum ou lors de l'allaitement au sein. Chez l'enfant dont l'observance du traitement est satisfaisante et chez qui la charge virale se maintient néanmoins au-dessus de 5000 copies/ml, il est justifié de passer à un schéma thérapeutique à base d'IP ([voir chapitre 11](#)).

Le suivi biologique de la réponse au traitement et la surveillance des réactions indésirables doivent être orientés chez l'enfant en fonction des symptômes cliniques ([voir annexes F et G](#)), bien que certains tests de suivi systématique soient conseillés selon les ARV utilisés. Chez le nourrisson et l'enfant qui commencent un schéma thérapeutique contenant de l'AZT, il faut mesurer le taux d'hémoglobine à 8 semaines après le début du TAR ou plus fréquemment encore selon les symptômes. Les tests de la fonction hépatique (c'est-à-dire la mesure des enzymes hépatiques) sont recommandés au cours des premiers mois sous traitement chez le nourrisson ou l'enfant recevant de la NVP et qui montre des signes d'hépatite ou de phénomène de toxicité hépatique, ou bien qui est co-infecté par le virus de l'hépatite, ou encore qui reçoit des médicaments présentant une certaine toxicité hépatique. Sur la base de données issues d'études chez l'adulte sous TAR, il est peu probable que le suivi systématique des tests de la fonction hépatique soit efficace par rapport à son coût [101].

**Tableau 12: Paramètres biologiques pour le suivi du nourrisson et de l'enfant à la base, avant et pendant le TAR**

| Tests biologiques pour le diagnostic et le suivi   | À la base (à l'entrée dans le service de prise en charge) | Au début d'un schéma thérapeutique de TAR de première ou de deuxième intention | Tous les 6 mois | Exigés ou orientés en fonction des symptômes |
|--|---|--|-----------------|--|
| Test diagnostique du VIH   | ✓   |  |                 |  |
| Hémoglobine <sup>a</sup>   | ✓   | ✓  |                 | ✓  |
| Numération des leucocytes et formule leucocytaire  |   |  |                 | ✓  |
| Pourcentage de CD4 ou nombre absolu des CD4 <sup>b</sup>   | ✓   | ✓  | ✓               | ✓  |
| Test de grossesse chez l'adolescente   |   | ✓ <sup>c</sup>   |                 | ✓ <sup>d</sup>                               |
| Examen biochimique complet (enzymes hépatiques, fonction rénale, glucose, lipides, amylase, lipase et électrolytes du sérum entre autres) <sup>e</sup> |   |  |                 | ✓  |
| Mesure de la charge virale du VIH <sup>f,g</sup>   |   |  |                 | ✓  |
| Dépistage des infections opportunistes (quand cela est possible)   | ✓   |  |                 | ✓  |

<sup>a</sup> Si l'AZT est utilisé, il est alors recommandé de faire le suivi du taux d'hémoglobine 8 semaines après le début du TAR.

<sup>b</sup> Chez l'enfant infecté par le VIH qui ne remplit pas encore les critères pour recevoir le TAR, le suivi implique une numération des CD4 tous les 6 mois. Pour le nourrisson ou l'enfant chez qui survient une pathologie nouvelle ou récurrente de stade 2 ou 3 de l'OMS, ou dont le nombre de CD4 approche les valeurs de seuils, la mesure des CD4 peut être plus fréquente. Il faut privilégier le pourcentage de CD4 chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

<sup>c</sup> Il peut être nécessaire de réaliser un test de grossesse chez l'adolescente avant de commencer un schéma thérapeutique contenant de l'EFV.

<sup>d</sup> Fournir une prophylaxie ou un TAR à l'adolescente en cas de grossesse qui en a besoin pour sa propre santé et/ou pour prévenir la transmission verticale de l'infection à VIH. (Voir les Lignes directrices de 2010 de l'OMS sur la PTME) [102]

<sup>e</sup> Chez le nourrisson et l'enfant recevant des ARV de deuxième intention, il faut envisager un suivi systématique (tous les 6 mois) avec examen biochimique complet, en particulier le dosage des lipides, des enzymes hépatiques et une évaluation de la fonction rénale.

<sup>f</sup> En situation de ressources limitées, la mesure de la charge virale n'est actuellement pas un prérequis pour commencer un TAR ou dans le suivi régulier du TAR. La charge virale peut aussi être utilisée pour faire le diagnostic de l'infection à VIH ou pour confirmer l'échec clinique ou immunologique avant de changer de schéma thérapeutique.

<sup>g</sup> La charge virale doit être évaluée chez le nourrisson qui reçoit un schéma thérapeutique à base d'INNTI et dont l'exposition à un INNTI pendant la période per-partum ou lors de l'allaitement au sein est connue.

## 7.7 Capacité des laboratoires pour réaliser le suivi systématique

---

Les protocoles pour le suivi de l'innocuité et de l'efficacité du TAR sont importants. Toutefois, l'OMS reconnaît que tous les niveaux du système de santé ne disposent pas nécessairement des mêmes infrastructures de laboratoire. Par conséquent, l'OMS a échelonné ses recommandations pour le suivi biologique entre les centres de soins de santé primaires (niveau 1), l'hôpital de district (niveau 2) et les centres régionaux de référence (niveau 3) afin d'aider à la prise en charge et au traitement du VIH dans différentes situations. Une évaluation standard de la qualité des laboratoires est importante à tous les niveaux pour garantir leur fiabilité. Il est possible de se référer aux documents et aux aides ci-dessous pour en savoir davantage sur la capacité et la qualité des laboratoires :

- Les recommandations de l'OMS sur les laboratoires sont présentées par niveau dans l'annexe I et sur Internet (en anglais seulement) : <http://www.who.int/hiv/amds/WHOLabRecommendationBylevelFinal.pdf>
- Consultation de l'OMS pour les recommandations techniques et opérationnelles pour l'extension des services de laboratoire et le suivi du traitement antirétroviral pour l'infection à VIH en situation de ressources limitées (en anglais seulement) : <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/scaleup/en/>
- Diagnostic et technologie de laboratoire (DLT), sur le site Internet de l'OMS (en anglais seulement) : [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/en/](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/en/).

## 8. CE QU'IL FAUT ATTENDRE LORS DES SIX PREMIERS MOIS DE TRAITEMENT

### 8.1 Principes

---

- Le nombre de CD4 augmente chez la plupart des enfants après avoir commencé le TAR et avec la reconstitution immunitaire.
- Les complications observées au cours des premières semaines suivant le début du TAR sont plus fréquentes chez l'enfant présentant une immunodépression sévère.
- Chez un enfant présentant un stade avancé de l'infection à VIH, l'absence d'amélioration en début de traitement ne signifie pas nécessairement une mauvaise réponse au TAR.

### 8.2 Informations générales

---

Les six premiers mois sous TAR sont cruciaux. Une amélioration sur le plan clinique et immunologique est attendue, mais des toxicités médicamenteuses et/ou un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (en anglais *Immune reconstitution inflammatory syndrome* ou *IRIS*) peuvent survenir pendant cette période. Chez certains enfants, les effets attendus ne se produisent pas, et une aggravation sur le plan clinique peut même survenir en début de traitement. Les complications au cours des premières semaines qui suivent le début du TAR sont plus souvent constatées chez l'enfant sévèrement immunodéprimé qu'en l'absence d'immunodépression sévère. Chez l'enfant présentant un stade avancé de l'infection à VIH, l'absence d'amélioration sous traitement ne signifie pas nécessairement une mauvaise réponse au TAR ; il faut du temps pour que le TAR puisse contenir la réplication virale du VIH et pour que le système immunitaire de l'enfant se renforce. Inverser le catabolisme associé à l'infection à VIH demande également du temps, en particulier chez l'enfant présentant une émaciation prononcée associée à l'infection à VIH. Lorsqu'un enfant présentant un stade avancé de l'infection retrouve ses fonctions immunitaires, il peut en outre se produire une aggravation des infections co-existantes et préexistantes jusqu'alors silencieuses sur le plan clinique (ex. la tuberculose), conduisant à une détérioration clinique apparente. L'échec thérapeutique n'est ici pas en cause, mais bien au contraire le succès du traitement et la reconstitution immunitaire qu'il entraîne. Il est important d'accorder au traitement un laps de temps suffisant avant de juger de l'efficacité du schéma thérapeutique et de prendre en compte l'éventualité d'un IRIS chez un enfant qui présente une aggravation de l'infection au cours des premiers mois de TAR. Il est crucial de soutenir l'observance au cours de cette période ; dans de tels cas de figure, changer de schéma thérapeutique d'ARV serait inapproprié.

### 8.3 Remontée du nombre de CD4

---

Chez la plupart des enfants, le nombre de CD4 augmente en début de traitement et avec la reconstitution immunitaire. En général, le niveau de CD4 augmente dans la première année de traitement, atteint un plateau et continue à augmenter encore davantage la seconde année [47]. Une immunodépression sévère peut cependant persister chez certains enfants. Plus le niveau de CD4 est bas quand le traitement est commencé, plus la récupération est lente. Un constat d'échec persistant de la réponse des CD4 doit cependant alerter le clinicien sur les problèmes potentiels d'observance ou de non-réponse au TAR. Il peut être utile dans ce cas de mesurer la charge virale.

## 8.4 Toxicité précoce des ARV

---

Les différentes toxicités des ARV des schémas thérapeutiques de première intention peuvent être classées en deux catégories : les toxicités précoces, qui surviennent normalement au cours des premières semaines de traitement, et les toxicités tardives. Les réactions d'hypersensibilité peuvent être difficiles à distinguer des pathologies cliniques aiguës, telles que le paludisme, ou des nombreuses manifestations que l'IRIS peut présenter. Les chapitres 9 et 10 expliquent plus en détail comment identifier et prendre en charge les toxicités.

## 8.5 Mortalité sous TAR

---

Si la mortalité globale diminue de façon importante avec le TAR, les taux de décès sont élevés au cours des six premiers mois après le début du TAR, en particulier chez les enfants qui commencent un TAR en présentant une des pathologies de stade clinique 4 de l'OMS, une immunodépression sévère, une malnutrition sévère ou un taux d'hémoglobine très bas [3, 103].

## 8.6 Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

---

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) est un éventail de signes et de symptômes cliniques associés à la reconstitution immunitaire provoqués par une réponse au traitement antirétroviral [104-105]. La plupart des enfants infectés par le VIH tirent rapidement un effet bénéfique du TAR, tandis que d'autres subissent une aggravation sur le plan clinique. Cette aggravation est causée soit par une infection latente ou infraclinique qui se révèle, soit par la réactivation d'une pathologie (infectieuse ou non infectieuse) précédemment diagnostiquée et souvent traitée, parfois appelée IRIS « paradoxal » [104, 106-108].

Les données d'études portant sur l'IRIS chez le nourrisson et l'enfant sont limitées, et ses causes ne sont pas clairement comprises. Chez l'enfant, l'IRIS commence le plus souvent à se produire au cours des premières semaines ou des premiers mois après le début du TAR, en particulier chez l'enfant qui commence un TAR alors qu'il présente un pourcentage de CD4 très bas (< 15 %) [106, 109].

L'infection opportuniste la plus souvent associée à l'IRIS est la tuberculose. Toutefois, les enfants qui reçoivent un traitement pour une pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci* (PCP) ou une cryptosporidiose, ou qui ont une infection due au virus de l'herpès (HSV), une infection fongique, parasitaire ou autre, peuvent aussi développer un IRIS [110-111]. Un IRIS (localisé et systémique) associé au BCG peut être observé fréquemment quand la vaccination par le BCG est systématique chez le nourrisson et l'enfant [109, 112] ([voir chapitre 13](#)).

La plupart des cas d'IRIS paradoxal guérissent spontanément ou peuvent être pris en charge par l'administration de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ; mais l'IRIS peut aussi être sévère et même conduire au décès [113]. Pour faire disparaître l'IRIS, il faut généralement associer un traitement de l'infection opportuniste et un traitement anti-inflammatoire. En cas de suspicion clinique d'IRIS, il est souvent difficile d'exclure la présence d'autres maladies infectieuses aiguës, et il peut s'avérer nécessaire de commencer un traitement anti-infectieux empirique en plus du traitement de l'IRIS. L'IRIS peut parfois s'aggraver progressivement et exiger un traitement par corticoïdes à court terme, voire dans de rares cas un arrêt temporaire du TAR [106]. Après amélioration de l'IRIS, le même TAR doit être recommencé.

## 9. TOXICITÉ DES ARV

### 9.1 Principes

---

- La pharmacovigilance doit être davantage prise en compte dans les populations pédiatriques.
- Le suivi des toxicités peut se faire sur le plan clinique. Le suivi biologique, bien que souhaitable, n'est pas indispensable.
- Certains problèmes de toxicités modérées ou sévères peuvent exiger la substitution d'un ARV, mais n'exigent pas un arrêt du TAR.
- Une toxicité sévère mettant le pronostic vital en jeu exige l'arrêt de tous les ARV et la mise en place d'un traitement symptomatique approprié jusqu'à ce que le patient soit stabilisé et que les symptômes de toxicité aient disparu.
- Indépendamment de leur sévérité, les réactions indésirables peuvent influencer sur l'observance du traitement; l'enfant et les personnes qui s'occupent de lui doivent être avertis des effets secondaires potentiels et des principales manifestations en cas de toxicité qui exigent de contacter immédiatement un prestataire de soins.

### 9.2 Informations générales

---

Les ARV peuvent être responsables d'une large gamme de toxicités, allant de l'intolérance modérée de résolution spontanée aux effets secondaires qui peuvent mettre le pronostic vital en jeu. Il est parfois difficile de faire la différence entre les complications de l'infection à VIH et celles des toxicités liées au TAR (appelées aussi réactions indésirables). Les signes faisant suspecter une toxicité peuvent avoir une explication alternative, notamment un processus infectieux concomitant (ex. les maladies ordinaires de l'enfant, dont l'hépatite A chez l'enfant présentant des symptômes d'hépatite, ou le paludisme chez un enfant présentant une anémie sévère) ou une réaction à d'autres médicaments que les ARV (ex. une hépatite due à l'isoniazide chez un enfant sous traitement antituberculeux ou un rash dû au cotrimoxazole). Les événements cliniques et les réactions indésirables qui ne surviennent pas du fait d'un ARV n'exigent pas de changer d'ARV.

Même si les données sur les toxicités liées aux ARV sont moins nombreuses chez l'enfant que chez l'adulte, l'éventail complet des toxicités dues aux ARV et observées chez l'adulte a été également rapporté chez l'enfant [114]. Certaines toxicités sont cependant moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte (ex. les phénomènes de toxicité hépatique liés à la prise de NVP sont rares chez l'enfant) tandis que d'autres sont plus fréquemment signalées chez l'enfant que chez l'adulte (ex. rash lié à la prise d'EFV ou diminution de la densité osseuse liée à la prise de TDF). La plupart des enfants sous TAR vivent dans des pays à revenu faible ou moyen, où les systèmes de pharmacovigilance sont parfois peu développés et les réactions indésirables peuvent être sous-évaluées. La pharmacovigilance et la surveillance des ARV après commercialisation doivent être davantage prises en compte dans les populations pédiatriques.

Sous TAR, les réactions indésirables liés aux ARV peuvent se produire de façon immédiate (rapidement après l'administration de l'ARV), précoce (au cours des premiers jours ou des premières semaines de traitement) ou tardive (après des mois de traitement voire plus). En termes de sévérité, les réactions indésirables peuvent varier de légers à sévères jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital; ils peuvent être spécifiques à l'ARV ou génériques à la classe d'ARV utilisés. ([Voir encadré 10](#) sur les principes directeurs de la prise en charge des toxicités liées aux ARV.)

## 9.3 Toxicités

---

Les toxicités les plus fréquentes sont les suivantes :

*Toxicités hématologiques* : insuffisance médullaire due à l'ARV, observée le plus souvent lors de l'utilisation de l'AZT (anémie, neutropénie, et plus rarement thrombocytopénie).

*Dysfonctionnement mitochondrial* : observé principalement avec la classe des INTI ; il inclut l'acidose lactique, la toxicité hépatique, la pancréatite et la neuropathie périphérique. Les INTI n'ont pas tous les mêmes effets sur la fonction mitochondriale : le d4T et le ddl ont des effets plus sévères que l'AZT ; le 3TC ou l'ABC présentent même une plus faible toxicité.

*Lipodystrophie et autres anomalies métaboliques* : observées principalement avec le d4T et la classe des IP, et à un degré moindre avec certains autres INTI. Parmi les anomalies signalées, on retrouve une anomalie de répartition des graisses et des altérations morphologiques, l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline, le diabète, l'ostéopénie, l'ostéoporose et l'ostéonécrose.

*Réactions allergiques* : notamment les rashes cutanés et les réactions d'hypersensibilité. Observées fréquemment lors de l'utilisation d'INNTI, mais aussi de certains INTI tels que l'ABC.

En raison du risque de toxicité hépatique liée à l'utilisation de la NVP pouvant engager le pronostic vital, un dysfonctionnement hépatique – indépendamment de son étiologie – chez l'enfant exige de sérieusement envisager un arrêt de la NVP.

## 9.4 Suivi de la toxicité

---

Le suivi de la toxicité peut être clinique, en se basant sur les signalements faits par l'enfant ou son représentant, et sur l'examen clinique ; la toxicité peut aussi être évaluée par un nombre limité de tests biologiques, selon le schéma thérapeutique de TAR suivi et les capacités de l'établissement de santé. Le suivi biologique systématique, bien que souhaitable, n'est pas indispensable ; et il est admis que, en de nombreux endroits, un tel suivi ne peut pas être réalisé ([voir annexe J figure 8](#) pour la prise en charge des toxicités liées aux ARV.)

La décision de substituer<sup>i</sup> un nouvel ARV dépend de la gravité de la réaction indésirable (encadré 10). Il est recommandé de substituer un ARV par un autre quand la toxicité observée correspond à l'une des toxicités clairement reconnues de l'ARV en cause ([voir chapitre 10](#)).

## 9.5 Arrêt ou substitution d'un ARV

---

Principes généraux :

*Toxicités légères* : elles n'exigent ni l'arrêt du traitement ni la substitution d'un ARV ; un traitement symptomatique peut être donné (ex. antihistaminiques pour un rash bénin).

*Toxicités modérées ou sévères* : elles peuvent exiger la substitution par un ARV appartenant à la même classe qui présente un profil de toxicité différent ou par un ARV d'une autre classe ; elles n'exigent pas l'arrêt du TAR.

---

(i) La substitution est le changement d'un ARV (dans un schéma thérapeutique de première intention) par un autre ARV des schémas thérapeutiques de première intention en raison d'une toxicité. Il ne s'agit pas d'un changement total du schéma thérapeutique pour cause d'échec thérapeutique.

*Toxicités sévères mettant en jeu le pronostic vital* : elles exigent l'arrêt de tous les ARV et la mise en place d'un traitement symptomatique approprié jusqu'à ce que le patient soit stabilisé et que les symptômes de toxicité aient disparu ([voir annexe F](#)).

Les INNTI ayant une demi-vie plus longue que les INTI, l'arrêt simultané de tous les ARV du schéma thérapeutique de première intention peut entraîner une exposition à un INNTI à des niveaux infra-thérapeutiques et le développement ultérieur d'une résistance à cette classe. Quoiqu'il en soit, en cas de toxicité engageant le pronostic vital, tous les ARV doivent être arrêtés simultanément jusqu'à stabilisation du patient.

L'examen clinique peut identifier des toxicités qui ne mettent pas le pronostic vital en jeu et qui peuvent apparaître des mois ou des années après que le traitement a commencé, comme la lipodystrophie. Dans cette situation, il est recommandé d'orienter le patient pour une prise en charge dans un établissement d'un niveau plus élevé du système de santé ou pour une consultation auprès d'un expert de l'infection à VIH.

## 9.6 Aspects à prendre en considération sur l'observance

---

Indépendamment de leurs niveaux de gravité, les réactions indésirables peuvent influencer sur l'observance du traitement. Pour prendre en charge les toxicités, une approche plus anticipative est recommandée. Il est souvent possible d'améliorer l'observance du traitement en passant en revue avec l'enfant et les personnes qui s'occupent de lui les effets indésirables potentiels du schéma thérapeutique de TAR, avant de commencer le traitement puis dans les premiers temps du traitement ; et également en offrant un soutien lorsque surviennent des réactions indésirables mineures et modérées ([voir chapitre 16](#)). De nombreuses toxicités liées aux ARV ont une durée limitée et disparaissent spontanément alors que le schéma thérapeutique de TAR est poursuivi. L'enfant et les personnes qui s'occupent de lui doivent être avertis des signes majeurs des toxicités qui exigent de se rendre immédiatement dans l'établissement de soins. Cela est particulièrement important en cas de toxicités qui peuvent engager le pronostic vital, notamment le syndrome de Stevens-Johnson lié à l'utilisation de NVP, l'hépatite, l'acidose lactique, la pancréatite d'origine médicamenteuse, ou les réactions d'hyper-sensibilité liées à l'utilisation d'ABC. ([Voir figure 8](#) pour la prise en charge des toxicités liées aux ARV.)



### Encadré 10 : Principes directeurs de la prise en charge des toxicités liées aux ARV

1. Déterminer la gravité de la toxicité.
2. Évaluer les médicaments pris de façon concomitante; établir si la toxicité peut être attribuée à un ou plusieurs ARV ou si elle peut être attribuée à un médicament autre qu'un ARV et pris en même temps.
3. Envisager d'autres pathologies (ex. une hépatite virale chez l'enfant sous ARV qui développe un ictère). Les problèmes qui surviennent pendant le traitement ne sont pas tous causés par l'utilisation d'ARV.
4. Prendre en charge la réaction indésirable en fonction de son niveau de gravité ([voir annexe G](#)).
5. En général :
  - a. *Réactions sévères mettant en jeu le pronostic vital*: arrêter immédiatement tous les ARV, prendre en charge l'évènement médical (c'est-à-dire fournir un traitement symptomatique) et, une fois le patient stabilisé, réintroduire les ARV en modifiant le schéma thérapeutique (c'est-à-dire en réalisant une substitution d'ARV qui permet le remplacement de l'ARV en cause).<sup>a</sup>
  - b. *Réactions sévères*: substituer l'ARV en cause sans arrêter le TAR.<sup>a</sup>
  - c. *Réactions modérées*: envisager de continuer le TAR aussi longtemps que possible. Si le traitement symptomatique n'améliore pas l'état du patient, envisager la substitution d'un seul ARV.<sup>a</sup>
  - d. *Réactions légères*: expliquer à l'enfant et à la personne qui s'occupe de lui qu'aucun changement dans le traitement n'est nécessaire, mêmes si les réactions sont gênantes. Fournir un conseil et un soutien pour atténuer les réactions indésirables.
6. En cas de réactions légères et modérées, insister sur la poursuite de l'observance, en dépit de la toxicité.

<sup>a</sup> Se reporter au tableau 13 pour les options de substitution.

# 10. SUBSTITUTION D'ARV POUR CAUSE DE TOXICITÉ CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT

## 10.1 Principes

- Étant entendu que les options d'ARV sont réduites en situation de ressources limitées, la substitution des ARV doit être réservée aux situations dans lesquelles la toxicité est sévère ou bien met le pronostic vital en jeu.
- Si la toxicité est liée à un ARV identifiable dans le schéma thérapeutique en cours, le médicament en cause peut généralement être remplacé par un autre médicament de la même classe d'ARV qui n'a pas les mêmes effets indésirables.

En situation de ressources limitées, étant donné le nombre réduit d'options d'ARV disponibles, les substitutions d'ARV doivent être limitées aux situations dans lesquelles la toxicité est sévère ou engage le pronostic vital ([voir annexe G](#)). Le tableau 13 dresse la liste des options habituelles de substitution d'ARV en cas de réactions indésirables pour les associations d'ARV recommandées pour les schémas thérapeutiques de première intention. Si la toxicité est sévère et semble clairement liée à un ARV identifiable, le médicament en cause peut généralement être remplacé par un autre médicament de la même classe d'ARV qui ne présente pas le même type de toxicités (ex. substituer le d4T à l'AZT en cas d'anémie ou la NVP à l'EFV en cas de toxicité du SNC).

En cas de toxicité mettant en jeu le pronostic vital, il est parfois impossible d'identifier un ARV optimal de substitution. Par exemple, en cas de syndrome de Stevens-Johnson associé à la prise de NVP, la plupart des cliniciens ne font pas de substitution par un ARV de la classe des INNTI (EFV) du fait d'une potentielle toxicité spécifique à cette classe d'ARV. Dans ce cas précis, il faut faire un changement au profit d'un schéma thérapeutique associant trois INTI (c'est-à-dire en substituant l'ABC à la NVP) ou substituer la NVP par un ARV de la classe des IP, en introduisant ce faisant une classe d'ARV habituellement réservée pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention.

**Tableau 13: Toxicités sévères des ARV chez l'enfant et le nourrisson, et substitutions d'ARV possibles**

| Évènement lié à une toxicité   | ARV responsable | Suggestion pour la substitution des ARV des schémas thérapeutiques de première intention  |
|--|-----------------|---|
| Hépatite symptomatique aiguë <sup>a</sup>  | NVP             | EFV <sup>b</sup>  |
| Réactions d'hypersensibilité   |                 | Substitution privilégiée à la NVP :<br>• un troisième INTI (désavantage : peut être moins puissant)<br>ou<br>• un IP (désavantage : utilisation prématurée d'une classe d'ARV habituellement réservée pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention) <sup>d</sup> |
| Rash sévère ou engageant le pronostic vital (syndrome de Stevens–Johnson) <sup>c</sup> |                 |   |

| Évènement lié à une toxicité  | ARV responsable    | Suggestion pour la substitution des ARV des schémas thérapeutiques de première intention |
|---|--------------------|--|
| Acidose lactique  | d4T                | ABC <sup>e</sup>   |
| Neuropathie périphérique  |                    | AZT ou ABC <sup>f</sup>  |
| Pancréatite   |                    |  |
| Lipoatrophie/syndrome métabolique <sup>g</sup>  |                    | ABC  |
| Anémie sévère <sup>h</sup> ou neutropénie <sup>i</sup>  | AZT                | d4T ou ABC   |
| Acidose lactique  |                    | ABC <sup>e</sup>   |
| Intolérance gastro-intestinale sévère <sup>j</sup>  |                    | d4T ou ABC   |
| Toxicité persistante et sévère sur le système nerveux central <sup>k</sup>  | EFV                | NVP  |
| Effet tératogène potentiel (premier trimestre de la grossesse chez l'adolescente ou adolescente en âge potentiel de procréer n'utilisant pas de contraception adéquate) |                    |  |
| Réaction d'hypersensibilité   | ABC                | AZT  |
| Lipoatrophie/syndrome métabolique   | LPV/r <sup>l</sup> | INNTI  |
| Dyslipidémie  |                    |  |
| Diarrhée sévère   |                    |  |

Remarque : la pancréatite associée à l'utilisation de 3TC/FTC a été décrite chez l'adulte mais sa survenue est considérée comme très rare chez l'enfant.

- <sup>a</sup> Une toxicité hépatique symptomatique liée à l'utilisation de la NVP est très rare avant l'adolescence chez l'enfant infecté par le VIH.
- <sup>b</sup> L'EFV n'est actuellement pas recommandé chez l'enfant âgé de moins de 3 ans. Il ne doit pas non plus être donné à l'adolescente après la puberté au cours du premier trimestre de grossesse si elle est enceinte ou si elle est sexuellement active et n'utilise pas de contraception adéquate.
- <sup>c</sup> Un rash sévère est défini par un rash extensif avec desquamation, œdème de Quincke ou réaction ressemblant à la maladie sérique ; ou rash avec signes d'atteinte constitutionnelle (fièvre, lésions buccales, formation de phlyctènes, œdème de la face ou conjonctivite) ; un syndrome de Stevens-Johnson peut mettre le pronostic vital en jeu. En cas de rash mettant en jeu le pronostic vital, la plupart des cliniciens ne font pas de substitution par de l'EFV en raison des toxicités spécifiques potentielles liées à l'utilisation des ARV de la classe des INNTI.
- <sup>d</sup> Introduire les ARV de la classe des IP dans un schéma thérapeutique de première intention conduit à limiter le choix des ARV en cas d'échec thérapeutique ([voir chapitre 12](#)).
- <sup>e</sup> L'acidose lactique étant moins couramment associée à l'ABC, par conséquent changer pour ABC en cas de survenue d'acidose lactique lors de l'utilisation d'AZT ou de d4T.
- <sup>f</sup> Chez l'enfant, l'ABC ou l'AZT peuvent être considérés comme une alternative.
- <sup>g</sup> La lipoatrophie peut souvent persister malgré la substitution du d4T.
- <sup>h</sup> Exclure un paludisme dans les zones où le paludisme est endémique. Une anémie sévère est définie par une hémoglobine < 7,5 g/dl.
- <sup>i</sup> Définie par un nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm<sup>3</sup>.
- <sup>j</sup> Définie par une intolérance gastro-intestinale sévère et réfractaire empêchant la prise des ARV du schéma thérapeutique (ex. nausées ou vomissements persistants).
- <sup>k</sup> Ex. hallucinations ou psychose persistante.
- <sup>l</sup> Le LPV/r est le seul IP recommandé comme ARV des schémas thérapeutiques de première intention pour les nourrissons qui ont été exposés à la NVP.

# 11. ÉCHEC D'UN SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE DE PREMIÈRE INTENTION ; QUAND CHANGER DE SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE

## 11.1 Recommandations

---

1. Le changement d'un schéma thérapeutique de première intention pour un schéma thérapeutique de deuxième intention est recommandé quand :
  - Un échec clinique est constaté, et/ou
  - Un échec immunologique est constaté, et/ou
  - Un échec virologique est constaté.*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*
2. Un échec clinique est défini par l'apparition ou la réapparition d'évènements définissant un stade 3 ou 4 de l'OMS, après au moins 24 semaines sous TAR, chez un enfant observant son traitement.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*
3. Un échec immunologique est défini chez l'enfant lorsqu'il atteint le seuil immunologique en fonction de son âge (ou y retourne) après au moins 24 semaines sous TAR, alors qu'il observe son traitement, le seuil étant :
  - CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup> ou pourcentage de CD4 < 10 % chez un enfant âgé de 2 ans à moins de 5 ans.
  - CD4 < 100 cellules/mm<sup>3</sup> chez un enfant âgé de 5 ans ou plus.*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*
4. Un échec virologique est défini par une charge virale persistant au dessus de 5000 copies d'ARN/ml, après au moins 24 semaines sous TAR, chez un enfant observant son traitement.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*

## 11.2 Principes

---

- En cas de suspicion d'échec thérapeutique, il faut évaluer l'observance et fournir un soutien pour une observance de qualité.
- Si le diagnostic est posé à partir de critères cliniques, un échec thérapeutique doit, quand cela est possible, être confirmé par des tests immunologiques ou virologiques.
- Les programmes nationaux doivent fournir des schémas thérapeutiques de deuxième intention standardisés jugés puissants et bien tolérés, et dont la composition est décidée en fonction des schémas thérapeutiques de première intention.
- Même en cas de suspicion d'échec thérapeutique, le TAR est susceptible de présenter des avantages pour la santé s'il est poursuivi.
- Comparés aux schémas thérapeutiques de première intention, les schémas thérapeutiques de deuxième intention impliquent souvent un nombre plus important de comprimés à prendre, un coût plus élevé à l'achat et davantage d'astreinte en termes d'observance pour l'enfant.
- Un changement prématuré pour un TAR de deuxième intention a donc des chances de coûter plus au patient et au programme.
- Un changement tardif au profit d'un schéma thérapeutique de deuxième intention augmentera probablement les chances d'apparition d'une résistance aux INTI de première intention, et peut potentiellement compromettre l'efficacité et la durabilité des options de deuxième intention.

### 11.3 Informations générales

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à un échec du traitement par ARV : une observance insuffisante, des taux de médicaments insuffisants et l'existence préalable d'une résistance. Les différences génétiques dans le métabolisme des ARV peuvent aussi jouer un rôle important [115-116]. Dans les programmes, il est recommandé que l'échec thérapeutique soit identifié sur la base de critères cliniques et confirmé sur la base de critères immunologiques ou virologiques quand cela est possible. Une fois l'échec thérapeutique confirmé, il devient nécessaire de changer de schéma thérapeutique.<sup>i</sup> Avant de changer de traitement, il est indispensable d'évaluer et de résoudre les éventuels problèmes d'observance du traitement.

Il ne faut pas conclure, sur la seule base de critères cliniques, à l'échec d'un schéma thérapeutique tant que l'enfant n'a pas reçu ce traitement sur une période d'essai suffisamment longue, c'est-à-dire au moins 24 semaines de traitement. L'observance devra avoir été évaluée et jugée optimale, toute infection intercurrente ou pathologie grave traitée et guérie et tout diagnostic d'IRIS écarté. Avant d'envisager de changer de traitement en raison d'un retard de croissance, il faudra aussi s'assurer que l'enfant reçoit une alimentation adéquate.

### 11.4 Définition clinique de l'échec thérapeutique

Quand un enfant reçoit un TAR, la découverte d'un évènement clinique nouveau ou récurrent de stade 3 ou 4 de l'OMS peut indiquer une progression de l'infection à VIH et un échec thérapeutique doit être envisagé si l'observance du traitement a été satisfaisante chez l'enfant [117-119].

**Tableau 14: Décider de changer pour un traitement de deuxième intention suite à un échec thérapeutique en s'aidant de la classification des stades cliniques de l'OMS**

| <b>Évènement nouveau ou récurrent survenant au moins 24 semaines après le début du TAR<sup>a, b</sup></b> | <b>Options de prise en charge<sup>c, d</sup></b>  |
|---|---|
| <b>Pas de nouvel évènement ou évènements de stade 1</b>   | Ne pas changer pour un nouveau schéma thérapeutique<br>Continuer le suivi habituel  |
| <b>Évènements de stade 2</b>  | Traiter et prendre en charge l'évènement<br>Ne pas changer pour un nouveau schéma thérapeutique<br>Évaluer l'observance et proposer un soutien en la matière<br>Évaluer l'état nutritionnel et proposer un soutien en la matière<br>Programmer une visite plus précoce pour évaluation clinique et mesure des CD4 |

(i) Il ne faut pas confondre un changement de schéma thérapeutique suite à un échec thérapeutique avec la substitution d'un seul ARV en cas de toxicité ([voir chapitre 9](#)).

| Évènement nouveau ou récurrent survenant au moins 24 semaines après le début du TAR <sup>a, b</sup> | Options de prise en charge <sup>c, d</sup>  |
|---|---|
| <b>Évènements de stade 3</b>  | Traiter et prendre en charge l'évènement définissant ce stade, et suivre la réponse au traitement <sup>e</sup><br>Vérifier si l'enfant reçoit le traitement depuis 24 semaines ou plus<br>Évaluer l'observance et proposer un soutien en la matière<br>Évaluer l'état nutritionnel et proposer un soutien en la matière<br>Vérifier le nombre de CD4 <sup>f</sup> si le test est disponible<br>Programmer une visite précoce de suivi |
| <b>Évènements de stade 4</b>  | Traiter et prendre en charge l'évènement<br>Vérifier si l'enfant reçoit le traitement depuis 24 semaines ou plus<br>Évaluer l'observance et proposer un soutien en la matière<br>Évaluer l'état nutritionnel et proposer un soutien en la matière<br>Vérifier le nombre de CD4 <sup>f</sup> si le test est disponible<br>Envisager de changer de schéma thérapeutique   |

- <sup>a</sup> On appelle évènement clinique tout signe, symptôme ou pathologie définissant l'un des stades cliniques de l'OMS, et présent au moment de l'évaluation du nourrisson ou de l'enfant sous TAR. Des informations complémentaires sur les évènements cliniques se trouvent dans les annexes C et D.
- <sup>b</sup> Avant d'envisager un changement de schéma thérapeutique, il faut s'assurer que l'enfant a bien reçu le traitement pendant au moins 24 semaines et que l'observance du traitement a été évaluée et jugée satisfaisante.
- <sup>c</sup> Il est important de différencier les infections opportunistes d'un IRIS.
- <sup>d</sup> Avant d'envisager de changer de traitement en raison d'un retard de croissance, il faut s'assurer que l'enfant reçoit une alimentation adéquate et que toute infection intercurrente a été traitée et guérie.
- <sup>e</sup> Une tuberculose pulmonaire ou ganglionnaire, qui représente une pathologie de stade 3, n'est pas forcément une indication d'échec thérapeutique; son diagnostic n'implique pas forcément d'envisager un changement pour un schéma thérapeutique de deuxième intention. Il faut utiliser la réponse au traitement antituberculeux pour évaluer un besoin de changement de traitement ([voir chapitre 13](#)).
- <sup>f</sup> Il est préférable d'effectuer le test de numération des CD4 une fois passée la phase aiguë de la pathologie en cours.

Il faut différencier la progression clinique de l'infection à VIH de la survenue d'un IRIS. L'aggravation de la maladie après une amélioration clinique initiale, ou la survenue d'une infection opportuniste nouvelle ou récurrente peu de temps après le début du TAR, n'est pas nécessairement le signe d'un échec thérapeutique ni une indication d'arrêt ou de changement de TAR ([voir le sous-chapitre 8.6](#) pour des informations supplémentaires sur l'IRIS).

## 11.5 Définition immunologique de l'échec thérapeutique

Un échec thérapeutique immunologique peut être identifié en évaluant la réponse immunologique au TAR par rapport au nombre de CD4 de référence. Un échec thérapeutique est caractérisé par un nombre de CD4 inférieur à la valeur donnée en fonction de l'âge dans l'encadré ci-dessous (encadré 11), ou quand le nombre de CD4 ne parvient pas à dépasser ces valeurs seuil. L'identification d'un échec thérapeutique sur la base de valeurs immunologiques se fait en comparant le nombre de CD4 avec d'autres mesures du nombre de CD4 réalisées précédemment; cela souligne le besoin d'une numération des CD4 avant de commencer un TAR. Un changement de schéma thérapeutique doit

être envisagé quand le nombre de CD4 devient inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> (ou inférieur à 10 %) chez un enfant âgé de 2 ans à moins de 5 ans, ou inférieur à 100 cellules/mm<sup>3</sup> chez un enfant âgé de 5 ans ou plus (encadré 11 et tableau 15).

Pour chaque seuil de CD4, plus l'enfant est jeune et plus le risque de progression de l'infection à VIH ou de décès est important. Chez un nourrisson ou un jeune enfant de moins de 2 ans, les seuils de CD4 présentés dans l'encadré 11 témoignent d'une immunodépression sévère et ne doivent pas être utilisés. Pour ces cas précis, la prise en charge doit se faire avec l'aide d'un spécialiste.

#### Encadré 11 : Critères de CD4 suggérant un échec immunologique<sup>a</sup>

**Un échec immunologique est déterminé lorsque l'enfant atteint le seuil immunologique en fonction de l'âge (ou y retourne) après au moins 24 semaines sous TAR, alors qu'il observe son traitement, le seuil étant :**

**Enfant âgé de 2 ans à moins de 5 ans**

**CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup> ou  
pourcentage de CD4 < 10 %**

**Enfant âgé de 5 ans ou plus**

**CD4 < 100 cellules/mm<sup>3</sup>**

- <sup>a</sup> Il est préférable de disposer d'au moins deux mesures du nombre de CD4.  
Il est préférable d'utiliser le pourcentage de CD4 chez l'enfant de moins de 5 ans et le nombre absolu de CD4 chez l'enfant âgé de 5 ans ou plus.  
Si plusieurs valeurs de CD4 sont disponibles, il faut prendre en compte le taux de diminution.

## 11.6 Définition virologique de l'échec thérapeutique

Quand un accès régulier au suivi de la charge virale est disponible et à un prix abordable, cette technique peut être utilisée pour identifier un échec thérapeutique. La mesure de la charge virale est le moyen le plus sensible pour détecter une réplication virale. Isolées, les valeurs de la charge virale n'ont cependant pas de corrélation directe avec les résultats cliniques les plus pertinents (décès ou progression de l'infection à VIH).

Chez un enfant observant son traitement (de première intention) et recevant ce traitement depuis au moins 24 semaines, un échec virologique est déterminé par une charge virale persistant au dessus de 5000 copies d'ARN/ml. En situation de ressources limitées, il n'est pas toujours faisable de réaliser un test de la charge virale. La réalisation de ce test n'est pas indispensable pour commencer un TAR, ni pour déterminer un échec thérapeutique.

## 11.7 Décider de changer de schéma thérapeutique en utilisant les observations cliniques et les résultats immunologiques

Lors de la prise de décision concernant un changement de traitement, le résultat des tests de numération des CD4 vient compléter les observations faites au cours de l'examen clinique (encadré 11 et tableau 15). Un changement de schéma thérapeutique ne doit normalement être envisagé que si le nombre de CD4 est à deux reprises ou plus au-dessous du seuil en fonction de l'âge. Quand le nombre de CD4 s'approche de la valeur de ce seuil, il est conseillé de faire un suivi de la numération des CD4 et un suivi clinique plus rapprochés. Quand le nombre de CD4 baisse mais demeure supérieur au seuil en fonction de l'âge, il est recommandé de ne pas changer de schéma thérapeutique chez l'enfant en l'absence d'évènement clinique définissant un stade (encadré 11 et tableau 15). Un changement de

schéma thérapeutique peut être justifié en cas de survenue d'une nouvelle pathologie définissant un stade 4 ou de la récurrence d'une de ces pathologies, mais il peut être acceptable de retarder ce changement si le nombre de CD4 reste supérieur au seuil en fonction de l'âge. Il est conseillé d'effectuer un suivi clinique et un suivi du nombre de CD4 plus approfondis et plus fréquents chez un enfant quand le changement de schéma thérapeutique est différé en raison du nombre de CD4.

**Tableau 15: Décider de changer pour un schéma thérapeutique de deuxième intention suite à un échec thérapeutique, en fonction de la disponibilité du test de numération des CD4**

| Évènement clinique nouveau ou récurrent sous TAR      | Disponibilité du test de numération des CD4 | Options de prise en charge  |
|---|---|---|
| <b>Évènement définissant un stade 1 ou un stade 2</b> | Pas de CD4                                  | Ne pas changer de schéma thérapeutique  |
|   | CD4   | N'envisager de changer de schéma thérapeutique que si deux résultats de numération des CD4 sont inférieurs au seuil en fonction de l'âge<br>Intensifier le suivi clinique et le suivi du nombre de CD4 si le nombre de CD4 s'approche du seuil en fonction de l'âge<br>Faire une mesure de la charge virale si le test est disponible   |
| <b>Évènement définissant un stade 3</b>               | Pas de CD4                                  | Prendre en charge l'évènement et évaluer la réponse au traitement   |
|   | CD4   | Il est recommandé de changer de schéma thérapeutique si le nombre de CD4 est inférieur au seuil en fonction de l'âge, notamment si l'enfant avait une bonne réponse immunitaire en début de TAR<br>Faire une mesure de la charge virale si le test est disponible<br>Intensifier le suivi clinique et le suivi du nombre de CD4 si le nombre de CD4 s'approche du seuil en fonction de l'âge                              |
| <b>Évènement définissant un stade 4</b>               | Pas de CD4                                  | Envisager de changer de schéma thérapeutique  |
|   | CD4   | Il est recommandé de changer de schéma thérapeutique si le nombre de CD4 est inférieur au seuil en fonction de l'âge, notamment si l'enfant avait une bonne réponse immunitaire en début de TAR<br>Un changement peut ne pas être nécessaire si le nombre de CD4 est supérieur au seuil en fonction de l'âge<br>Un test de la charge virale peut permettre de résoudre des résultats discordants de la numération des CD4 |



## 11.8 Décider de changer de TAR en l'absence du test de mesure des CD4

---

Quand le test de numération des CD4 n'est pas disponible, il faut utiliser une approche simplifiée pour décider si le changement de traitement au profit d'un schéma thérapeutique de deuxième intention est nécessaire (tableau 14 et tableau 15). La présence d'un évènement, nouveau ou récurrent, définissant un stade 4 de l'OMS, peut être un critère suffisant pour décider d'un changement. Lorsqu'un enfant présente un évènement, nouveau ou récurrent, définissant un stade 3 de l'OMS, il peut être envisagé de changer de schéma thérapeutique; toutefois, chez un enfant présentant une tuberculose pulmonaire ou ganglionnaire ou une pneumonie bactérienne récurrente sévère (toutes trois considérées comme des évènements définissant un stade 3 de l'OMS), il est cependant recommandé de faire un traitement approprié par médicaments antituberculeux ou antibactériens puis une nouvelle évaluation une fois ce traitement terminé avant de décider de changer de schéma thérapeutique. Chez un enfant qui se porte cliniquement bien, il ne faut pas changer de schéma thérapeutique en l'absence de test de numération des CD4.

## 11.9 Décider de changer de TAR en utilisant la mesure de la charge virale

---

Tout enfant en échec clinique et/ou immunologique n'est pas forcément en échec virologique; il ne sera alors pas nécessaire de changer pour un traitement de deuxième intention. Retarder le changement de traitement alors que l'enfant présente un niveau élevé de réplication virologique peut toutefois favoriser la résistance aux antirétroviraux et compromettre l'activité virologique des schémas thérapeutiques habituels de deuxième intention. Sur le plan clinique, les conséquences négatives ne sont pas certaines. La mesure de la charge virale est donc utile pour identifier correctement un échec thérapeutique. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour guider les programmes sur l'approche stratégique la plus adaptée pour introduire le suivi de la charge virale au sein des programmes de TAR. Quand elle est disponible, il est recommandé d'utiliser la mesure de la charge virale afin de confirmer un échec clinique et/ou immunologique. L'OMS encourage à plus de recherche et d'évaluations sur l'utilisation du suivi de la charge virale [39, 120].

## 11.10 Décider de changer de TAR en utilisant d'autres paramètres biologiques

---

Il ne faut pas utiliser la numération des lymphocytes totaux pour évaluer la réponse au TAR: ce paramètre n'est pas un bon facteur prédictif du succès d'un traitement [121]. L'utilisation du test de recherche ultrasensible de l'antigène p24 Ag n'est à ce jour pas non plus recommandée pour faire le suivi de la réponse virologique au traitement. Et l'utilisation systématique de tests de résistance du VIH aux ARV (R-ARV) n'est actuellement pas recommandée en situation de ressources limitées; ils ne sont donc pas pris davantage en considération dans ces recommandations ([voir chapitre 18](#)).

## 12. LES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES DISPONIBLES EN CAS D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE

### 12.1 Recommandations

---

1. Après l'échec d'un schéma thérapeutique de première intention contenant un INNTI, il est recommandé d'utiliser un schéma thérapeutique de TAR de deuxième intention associant un IP potentialisé et 2 INTI.  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*
2. Le LPV/r est l'IP potentialisé à privilégier dans un schéma thérapeutique de TAR de deuxième intention après l'échec d'un schéma thérapeutique de première intention à base d'INNTI.  
*(Recommandation forte, données de bonne qualité)*
3. Après l'échec d'un schéma thérapeutique de première intention contenant AZT+3TC ou d4T+3TC, l'association ABC+3TC est l'option à privilégier comme base d'INTI pour le TAR de deuxième intention; ABC+ ddl est une alternative.  
*(Recommandation forte, données de faible qualité)*
4. Après l'échec d'un schéma thérapeutique de première intention contenant ABC+3TC, l'association AZT+3TC est l'option à privilégier comme base d'INTI pour le TAR de deuxième intention; AZT+ddl est une alternative.  
*(Recommandation forte, données de faible qualité)*

### 12.2 Principes

---

- À chaque fois que cela est possible, il est recommandé d'utiliser des associations de médicaments en doses fixes thermostables et des médicaments conditionnés ensemble pour les TAR de première et de deuxième intention.
- Quand cela est possible, il faut utiliser au moins une nouvelle classe d'ARV dans le schéma thérapeutique de deuxième intention.
- Il est parfois nécessaire de réutiliser des INTI sur la base d'une évaluation empirique portant sur l'activité résiduelle qu'ils sont susceptibles d'avoir conservée.
- Si un IP a été substitué à un INNTI de première intention suite à un problème de toxicité sévère, il est jugé risqué de réintroduire la classe des INNTI dans le schéma thérapeutique de deuxième intention en cas d'échec thérapeutique avec cet IP.
- Lorsqu'un schéma thérapeutique de première intention à base de LPV a été utilisé suite à une exposition à de la NVP, un nourrisson ou un enfant en échec sous traitement doit probablement être orienté vers un service spécialisé dans la prise en charge de l'infection à VIH, l'accès à toute autre nouvelle classe d'ARV ou à des IP ayant des chances d'être actifs étant actuellement limité. Les schémas thérapeutiques de deuxième intention devront être basés sur un formulaire pharmaceutique d'ARV très limité, notamment en ce qui concerne les INNTI et les INTI.

### 12.3 Informations générales

---

Il est particulièrement difficile de recommander des schémas thérapeutiques de deuxième intention qui soient puissants et efficaces chez le nourrisson et chez l'enfant : le recul est aujourd'hui insuffisant chez l'enfant en situation de ressources limitées, et le formulaire pharmaceutique des ARV disponibles est très limité. Cela souligne l'importance de choisir des schémas thérapeutiques de première intention puissants et efficaces, et de faire en sorte que l'observance de ces traitements soit optimale afin qu'ils soient les plus durables et les plus efficaces possibles.

## 12.4 Choix du schéma thérapeutique de deuxième intention après utilisation du schéma thérapeutique de première intention privilégié associant deux INTI et un INNTI

---

Quand un enfant est en échec thérapeutique alors qu'il reçoit un schéma thérapeutique associant deux INTI et un INNTI, l'OMS recommande d'utiliser un schéma de deuxième intention basé sur un IP, potentialisé par du RTV, et associé à deux INTI (tableau 17). Il faut éviter d'utiliser des ARV qui pourraient avoir des résistances croisées avec les ARV utilisés dans le schéma thérapeutique de première intention.

## 12.5 Choix des INTI

---

L'efficacité d'une composante d'INTI dans les schémas thérapeutiques de deuxième intention peut être compromise par une résistance croisée des INTI, notamment après un échec virologique prolongé sous schéma thérapeutique de première intention. Du fait de données limitées sur le sujet, des choix empiriques doivent être faits pour déterminer les INTI des schémas thérapeutiques de deuxième intention afin d'obtenir la meilleure activité antivirale possible. Chez l'enfant en échec thérapeutique alors qu'il reçoit le schéma thérapeutique de première intention le plus utilisé (d4T, 3TC et NVP [122-123]), le virus est probablement complètement résistant au 3TC et à la NVP, et il est probablement résistant également au d4T [124-125].

Chez un enfant ayant reçu un schéma thérapeutique de première intention comprenant du d4T ou de l'AZT, le schéma thérapeutique de deuxième intention recommandé susceptible d'être le plus actif doit contenir de l'ABC du fait de résistances croisées entre le d4T et l'AZT. La susceptibilité à l'ABC peut cependant être diminuée du fait de la résistance à AZT/d4T résultant de l'accumulation de mutations multiples aux analogues de la thymidine. Dans ces lignes directrices, il est proposé que l'association de nucléosides ABC+3TC puisse être utilisée dans le schéma thérapeutique de première intention ; dans ce cas, l'AZT sera l'INTI choisi pour le schéma thérapeutique de deuxième intention. La valeur ajoutée du ddl dans un schéma thérapeutique de deuxième intention n'est pas évidente. Le ddl n'est pas très stable en milieu acide ; il peut donc être facilement dégradé par l'acidité gastrique. Bien qu'elle soit rapide, l'absorption orale du ddl est relativement faible (40 %). Les comprimés de ddl à croquer contiennent un tampon antiacide pour neutraliser l'acidité gastrique. Ces comprimés à croquer sont de grande taille et fragiles ; ils ont un goût relativement désagréable et le tampon utilisé a tendance à causer des diarrhées. La formulation gastro-résistante de ddl est mieux tolérée ; elle est donc la formulation privilégiée. Chez l'enfant, l'exposition systémique au ddl est la même avec ou sans prise de nourriture ; les contraintes d'administration retrouvées chez l'adulte (c'est-à-dire l'administration une heure avant les repas ou deux heures après, la biodisponibilité du ddl diminuant avec la prise de nourriture) ne s'appliquent donc pas forcément chez l'enfant [46, 126-128]. Dans ces lignes directrices, l'option à privilégier est de poursuivre l'utilisation du 3TC dans les schémas thérapeutiques de deuxième intention malgré la présence probable d'une résistance à cet ARV et plutôt que de le remplacer par le ddl. La capacité répliquative d'un virus comportant une résistance au 3TC et présentant une mutation de type M184V peut être diminuée, ce qui pourrait aussi entraîner une certaine resensibilisation à l'AZT et au TDF ; ces constatations proviennent cependant de données d'études réalisées chez l'adulte [129-130].

## 12.6 Choix des IP

---

Les schémas thérapeutiques à base d'IP ont pour avantage d'avoir une efficacité prouvée et des toxicités bien décrites. Dans un schéma thérapeutique de deuxième intention, un IP potentialisé par une faible dose de RTV (ex. LPV/r), est plus actif qu'un IP (non potentialisé) seul (ex. FPV, DRV ou ATV) [46, 131]. À ce jour, le LPV/r est le seul IP existant en co-formulation. Il a été utilisé à grande échelle chez l'enfant ; il est l'IP privilégié pour un schéma thérapeutique de deuxième intention. Il faut noter que l'utilisation du LPV/r en prise quotidienne unique, récemment homologué, n'est recommandée ni chez le nourrisson ou l'enfant, ni chez la femme enceinte.

Le fosamprénavir (FPV) et le tipranavir (TPV) sont tous deux disponibles en préparation liquide et sous forme de comprimés (FPV) ou de gélules (TPV) pour adultes. L'utilisation de chacun d'entre eux est envisageable chez l'enfant de plus de 2 ans ; pour atteindre un taux d'ARV adéquat, il faut cependant administrer en même temps de faibles doses de RTV. Il faut aussi noter que le RTV sous forme liquide exige un stockage au froid, a mauvais goût, est responsable d'intolérances gastro-intestinales sévères et son utilisation n'est pas bien tolérée chez le nourrisson et chez l'enfant. La forme galénique en comprimés thermostables est mieux tolérée, mais seule une concentration de 100 mg est disponible et les comprimés ne peuvent être ni coupés ni écrasés.

Le darunavir est disponible sous forme de comprimés à 75, 150, 300 et 600 mg. Son utilisation est envisageable chez l'enfant de plus de 6 ans avec de faibles doses de RTV pour le potentialiser. L'ATV peut être utilisé chez l'enfant âgé de 6 ans et plus.

L'utilisation de l'atazanavir seul peut être envisagée comme alternative pour la composante d'IP, mais seulement si l'on ne dispose pas d'un IP potentialisé par du RTV, s'il n'est pas faisable d'utiliser du RTV seul, ou s'il y a une contre-indication clinique à l'utilisation d'un autre IP.

L'indinavir (IDV) et le saquinavir (SQV) ne sont pas disponibles en formulations pédiatriques faciles à utiliser. Les informations concernant leur posologie chez l'enfant ne sont pas disponibles. La NFV et le SQV ne font plus partie de la Liste des médicaments essentiels de l'OMS.

La conservation d'IP potentialisés par du RTV nécessite une chaîne du froid, ce qui limite aussi leur utilisation. Il existe depuis peu une formulation en comprimé de LPV/r à posologie adulte et pédiatrique qui ne nécessite pas de chaîne du froid. Cependant, ces comprimés ne peuvent pas être partagés pour être utilisés chez le nourrisson et le jeune enfant. Actuellement, le seul IP disponible et recommandé pour le nourrisson est le sirop de LPV/r, mais il a mauvais goût et exige une chaîne du froid. Des formulations thermostables à saupoudrer sont attendues avec impatience. Des recommandations concernant des posologies simplifiées se trouvent dans l'annexe E.

Du fait de la forte probabilité de survenue de réactions indésirables lors de l'utilisation des IP, il n'est généralement pas recommandé d'utiliser des schémas thérapeutiques contenant deux IP. L'OMS lance un appel aux fabricants pour évaluer rapidement l'utilisation de nouveaux IP chez l'enfant et assurer un accès rapide à ceux dont l'efficacité aura été prouvée.

## **12.7 Choix d'un schéma thérapeutique de deuxième intention après utilisation de l'alternative de schéma thérapeutique de première intention associant trois INTI**

---

Un plus grand nombre d'options d'ARV reste disponible pour gérer un échec thérapeutique survenant lors de l'utilisation de l'alternative du schéma thérapeutique de première intention associant trois INTI ; deux classes importantes d'ARV (c'est-à-dire les INNTI et les IP) n'ont en effet pas encore été utilisées. Les IP sont alors une composante essentielle pour construire un schéma thérapeutique de deuxième intention (tableau 4).

L'utilisation de schémas thérapeutiques associant INTI/INNTI/IP a été étudiée chez des enfants ayant déjà reçu de nombreux traitements ; elle a été bien tolérée dans ce groupe d'âge. Une étude réalisée chez 175 enfants infectés par le VIH, ayant déjà reçu de nombreux traitements différents et chez qui l'infection à VIH était à un stade avancé, a montré que l'utilisation d'un schéma thérapeutique associant quatre ARV (deux INTI, un INNTI [NVP] et un IP [RTV ou NFV]) a été bien tolérée ; son utilisation a conduit à une augmentation importante des CD4, même chez les enfants qui n'ont connu qu'une réponse virologique partielle au traitement [132]. Il est envisageable d'utiliser un schéma thérapeutique associant différentes classes d'ARV quand ces médicaments sont disponibles. L'EFV et la NVP étant des inducteurs potentiels d'enzymes nécessaires pour le métabolisme des IP, il faudra éventuellement ajuster les doses ; il est aussi recommandé d'utiliser alors un IP potentialisé pour s'assurer que le taux d'IP est suffisant.

## **12.8 Choix du schéma thérapeutique de deuxième intention après un schéma thérapeutique initial à base d'IP**

---

Des schémas thérapeutiques à base d'IP peuvent avoir été utilisés pour le traitement initial des nourrissons qui ont été exposés directement ou via leur mère à un INNTI utilisé pour la PTME. En cas d'échec, les INNTI sont les seuls ARV d'une classe nouvelle à pouvoir être introduits ; mais la durabilité d'un schéma thérapeutique de ce type peut être compromise du fait de la présence archivée du virus résistant à l'INNTI et de la possible survenue rapide d'un échec clinique.

Un IP a également pu être utilisé dans un schéma thérapeutique de première intention après avoir été substitué à un INNTI suite à un problème de toxicité sévère, ou parce qu'il n'était pas faisable d'utiliser un schéma thérapeutique associant trois INTI. Si un IP a été utilisé dans un schéma thérapeutique de première intention après avoir été substitué à un INNTI suite à un problème de toxicité sévère, et si un échec thérapeutique survient sous cet IP, il est considéré comme dangereux de réintroduire un ARV de la classe des INNTI.

Il faudra alors orienter l'enfant vers une structure de soins offrant une prise en charge spécialisée de l'infection à VIH ; cette option ne pourra cependant pas s'appliquer dans toutes les situations.

**Tableau 16: Schémas thérapeutiques privilégiés de première et de deuxième intention**

| Situation   | Schéma de première intention privilégié | Schéma de deuxième intention privilégié |
|---|---|---|
| <b>NOURRISSONS OU ENFANTS DE MOINS DE 24 MOIS</b> |   |   |
| Qui n'a pas été exposé aux ARV                    | NVP + 2 INTI                            | LPV/r + 2 INTI                          |
| Qui a été exposé à un INNTI                       | LPV/r + 2 INTI                          | INNTI + 2 INTI                          |
| Dont l'exposition à un ARV n'est pas connue       | NVP + 2 INTI                            | LPV/r + 2 INTI                          |
| <b>ENFANT</b>                                     |   |   |
| Enfant âgé de 24 mois ou plus                     | INNTI + 2 INTI                          | IP potentialisé + 2 INTI                |
| <b>PATHOLOGIES CONCOMITANTES</b>                  |   |   |
| Enfant ou adolescent présentant une anémie sévère | NVP + 2 INTI pas d'AZT                  | IP potentialisé + 2 INTI                |
| Enfant ou adolescent présentant une tuberculose   | EFV + 2 INTI ou 3 INTI                  | IP potentialisé + 2 INTI                |
| Adolescent présentant une hépatite B              | TDF+3TC+INNTI                           | IP potentialisé + 2 INTI                |

**Tableau 17: Schémas thérapeutiques recommandés chez l'enfant et le nourrisson en cas d'échec thérapeutique sous un schéma thérapeutique de première intention**

| <b>Schémas thérapeutiques recommandés: composante d'IP potentialisé + composante de deux INTI</b> |   |      |                    |                            |                     |
|---|---|------|--------------------|----------------------------|---------------------|
| Schéma thérapeutique de première intention en échec   | Schéma thérapeutique de deuxième intention privilégié |      |                    |                            |                     |
|   | Composantes NTI (INTI/INNTI) <sup>a</sup>             |      | Composante IP      | Force de la recommandation | Qualité des données |
| <b>2 INTI + 1 INNTI:</b><br>Contenant de l'AZT ou du d4T  | ABC+3TC<br>ou<br>ABC+ddl                              | plus | LPV/r <sup>d</sup> | Forte                      | Moyenne             |
| ou<br>contenant de l'ABC  | AZT <sup>b</sup> +3TC<br>ou<br>AZT+ddl                |      | LPV/r <sup>d</sup> | Forte                      | Élevée              |
| Trois INTI  | ddl <sup>b</sup> +EFV <sup>c</sup> ou<br>NVP          |      |                    |                            |                     |

<sup>a</sup> Il est envisageable de continuer à utiliser le 3TC dans le schéma thérapeutique de deuxième intention.

<sup>b</sup> Chez l'enfant, il n'est pas nécessaire de prendre le ddl à jeun.

<sup>c</sup> À ce jour, il n'est pas recommandé de donner de l'EFV à un enfant de moins de 3 ans; après la puberté, l'utilisation de l'EFV doit être évitée chez une adolescente au cours du premier trimestre de la grossesse ou si elle est sexuellement active et ne reçoit pas de contraception efficace.

<sup>d</sup> LPV/r est disponible en co-formulations solides ou liquides.

# 13. ASPECTS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT PRÉSENTANT UNE TUBERCULOSE ET UNE INFECTION À VIH

## 13.1 Recommandations

---

### 13.1.1 Traitement préventif par l'isoniazide

1. Tout nourrisson ou enfant exposé à la tuberculose par contact domestique, mais qui ne présente pas de signes de tuberculose active, doit commencer un traitement préventif par l'isoniazide (TPI).  
*(Recommandation forte, données de très faible qualité)*
2. Un enfant vivant avec le VIH (âgé de plus de 12 mois, y compris s'il a été traité auparavant pour une tuberculose) qui a peu de chances d'avoir une tuberculose active, et qui n'est pas connu pour être exposé à la tuberculose, doit recevoir un TPI pendant 6 mois; ce TPI doit faire partie de l'éventail complet de la prise en charge de son infection à VIH.  
*(Recommandation forte, données de qualité moyenne)*
3. Un nourrisson vivant avec le VIH qui a peu de chances d'avoir une tuberculose active, et qui n'est pas connu pour être exposé à la tuberculose, ne doit pas recevoir de TPI dans le cadre de l'éventail complet de la prise en charge de son infection à VIH.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*
4. La dose d'isoniazide (INH) recommandée pour le traitement préventif en cas de co-infection VIH/tuberculose est de 10 mg/kg/jour pendant 6 mois (maximum 300 mg/jour). (Des posologies simplifiées sont présentées dans le [tableau 18](#).)

### 13.1.2 Le nourrisson et l'enfant chez qui sont diagnostiquées une tuberculose et une infection à VIH

5. Tout enfant présentant une tuberculose évolutive active doit immédiatement commencer un traitement antituberculeux, puis commencer un TAR dans les 8 semaines qui suivent et dès que le traitement antituberculeux est bien toléré, quel que soit le nombre de CD4 ou le stade clinique.  
*(Recommandation forte, données de très faible qualité)*
6. Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans prenant un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine, le schéma thérapeutique de première intention privilégié associe 2 INTI + NVP ou trois INTI.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*
7. Chez l'enfant de plus de 3 ans prenant un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine, le schéma thérapeutique de première intention privilégié associe 2 INTI + EFV.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*
8. Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 2 ans ayant été exposés à la NVP et prenant un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine, le schéma thérapeutique de première intention privilégié associe trois INTI.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*

### 13.1.3 Le nourrisson et l'enfant infectés par le VIH qui développent une tuberculose sous TAR

9. Tout enfant infecté par le VIH doit commencer immédiatement un traitement antituberculeux sitôt le diagnostic de tuberculose établi; le TAR doit être continué.  
*(Recommandation soumise à conditions, données de très faible qualité)*

10. Il est nécessaire de faire des ajustements au TAR pour diminuer le risque potentiel de toxicité et d'interactions médicamenteuses :

- Si le schéma thérapeutique reçu associe 2 INTI + NVP, substituer l'EFV à la NVP si l'enfant est âgé de 3 ans ou plus.
- Si le schéma thérapeutique reçu associe 2 INTI + NVP et que la substitution avec l'EFV n'est pas possible, s'assurer que la NVP est administrée à la dose maximum de 200 mg/m<sup>2</sup> par dose deux fois par jour.
- Si le schéma thérapeutique reçu contient du LPV/r, envisager de rajouter du RTV à proportion LPV:RTV de 1 :1, afin d'atteindre la dose thérapeutique complète de LPV.

## 13.2 Informations générales

---

La tuberculose est une menace importante sur la santé de l'enfant. L'infection à VIH augmente la susceptibilité à l'infection par *M. tuberculosis*, le risque de progression rapide de la tuberculose-maladie et le risque d'une réactivation de la maladie chez les enfants plus âgés présentant une tuberculose latente. Dans les pays à ressources limitées, le nombre rapporté de cas de co-infection tuberculose et VIH ne cesse de croître [133], avec une prévalence du VIH chez les enfants infectés par la tuberculose variant de 10 % à 60 % [134-139].

## 13.3 Dépistage et prévention de la tuberculose chez le nourrisson et l'enfant infectés par le VIH

---

Une évaluation à la recherche de contact avec un cas index atteint de tuberculose doit être réalisée chez tout nourrisson et tout enfant infectés par la VIH à chaque visite dans un établissement de santé. Une évaluation à la recherche d'une tuberculose doit être réalisée chez tous ceux pour qui la prise de poids est insuffisante<sup>(i)</sup>, ou qui présentent une toux ou une fièvre au moment de la visite. Ceux qui présentent une tuberculose active doivent être traités [140].

Un nourrisson ou un enfant infecté par le VIH qui ne présente aucun signe de tuberculose active et qui est en contact domestique avec une personne atteinte de tuberculose doit recevoir un TPI à la dose de 10 mg/kg/jour pendant 6 mois (sans dépasser la dose quotidienne maximum de 300 mg) ([voir tableau 18](#)). L'enfant doit venir en consultation tous les mois et recevoir à chaque visite un stock d'INH suffisant pour une durée d'un mois. Globalement, les données portant sur l'utilisation du TPI chez le nourrisson sont très rares. Certains experts soutiennent que tout nourrisson infecté par le VIH devrait recevoir un TPI (comme cela est recommandé chez le nourrisson exposé à la tuberculose) afin de réduire le risque d'infection par la tuberculose, infection s'accompagnant d'un taux élevé de morbidité et de mortalité [141-144]. Les recherches menées jusqu'à maintenant ne soutiennent cependant pas cet avis [145].

Un nourrisson exposé au VIH qui est identifié comme étant infecté par le VIH à l'âge de 3 ou 4 mois doit être sujet à un suivi tous les mois, y compris à une évaluation à la recherche d'un possible contact avec un cas index atteint de tuberculose, mais il ne doit pas lui être administré un TPI. En cas de contact avec un cas index atteint de tuberculose, il faut fortement envisager la possibilité d'une tuberculose. Si la tuberculose a été exclue, il faut donner un TPI pendant 6 mois. Dans beaucoup de

(i) Un « gain de poids insuffisant » est défini par : 1) le signalement d'une perte de poids, ou 2) un très faible poids (poids du corps pour l'âge au-dessous du seuil Z=-3), ou 3) une insuffisance pondérale (poids du corps pour l'âge au-dessous du seuil Z=-2), ou 4) une perte de poids confirmée (> 5%) depuis la dernière visite, ou 5) un aplatissement de la courbe de poids.



situations, un nourrisson qui se présente tardivement avec un diagnostic d'infection à VIH a de fortes chances d'être également co-infecté par la tuberculose.

Même en l'absence d'exposition documentée à un cas index atteint de tuberculose, il est recommandé de donner un TPI à tout enfant infecté par le VIH et âgé de plus d'un an chez qui une tuberculose active est improbable [146]. Une étude randomisée a montré que le fait de donner un TPI aux enfants infectés par le VIH réduit de 72 % l'incidence de la tuberculose et de 64 % la mortalité toutes causes confondues [143]; ceci confirme l'effet avantageux du TPI observé chez l'adulte [147]. Un essai contrôlé randomisé réalisé en Afrique du Sud [145] a cependant montré qu'un TPI, donné à un nourrisson infecté par le VIH chez qui aucune exposition connue à un cas index atteint de tuberculose n'a été identifiée au cours des 3 ou 4 premiers mois de vie, ne présente pas d'avantage quand un accès rapide au TAR est garanti et qu'un suivi attentif est réalisé mensuellement à la recherche de toute nouvelle exposition et de toute nouvelle pathologie.

(Voir la figure 11 dans l'annexe J : description graphique du dépistage de la tuberculose et de la manière de commencer un TPI.)

**Tableau 18: Posologie de l'isoniazide, simplifiée et basée sur le poids (dose de 10 mg/kg/jour)**

| Intervalle de poids (kg) | Nombre de comprimés d'INH à 100 mg à administrer par dose | Dose fournie (mg)* |
|--------------------------|---|--------------------|
| < 5                      | ½ comprimé  | 50                 |
| 5,1-9,9                  | 1 comprimé  | 100                |
| 10-13,9                  | 1 ½ comprimé  | 150                |
| 14-19,9                  | 2 comprimés   | 200                |
| 20-24,9                  | 2 ½ comprimés   | 250                |
| > 25                     | 3 comprimés ou un comprimé adulte                         | 300                |

\* Pour le traitement curatif ou le traitement préventif

Tout nourrisson et tout enfant exposés au VIH doivent en plus bénéficier d'un traitement préventif au cotrimoxazole (voir la page Internet <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/co-trimoxazole/en/index.html>). Le traitement préventif au cotrimoxazole est particulièrement important pour les enfants présentant une co-infection par le VIH et la tuberculose [148-149]. Des études menées chez l'adulte et l'enfant ont indiqué que les taux de survie étaient supérieurs chez les patients présentant une co-infection par le VIH et la tuberculose recevant un traitement préventif au cotrimoxazole que chez les patients ne recevant pas ce type de traitement [150]. Tout doit être fait pour identifier les nourrissons et les enfants présentant une co-infection VIH/tuberculose pour prévenir la tuberculose-maladie [143].

## 13.4 Diagnostic de la tuberculose

---

Une tuberculose primaire peut se présenter par des manifestations non-pulmonaires et pulmonaires très diverses.

À chaque fois que cela est possible, il faut chercher à obtenir la confirmation bactériologique de la tuberculose, même si cette confirmation est difficile chez l'enfant, le résultat des investigations étant souvent négatif. Les échantillons appropriés à obtenir peuvent être des crachats (par expectoration, par aspiration gastrique ou par crachats induits), des fragments d'adénopathies ou du liquide pleural (obtenus par aspiration à l'aiguille fine), ou du liquide provenant d'un écoulement chronique de l'oreille (obtenu par de l'écouvillonnage). Il est conseillé de ne réaliser une aspiration gastrique que s'il est possible de faire des cultures ; l'examen microscopique d'un frottis de ce type de prélèvement est en effet rarement positif, alors que la procédure est stressante pour l'enfant. La technique des crachats induits peut en revanche être utilisée chez le jeune enfant, car elle ne nécessite pas d'hospitalisation et son rendement est supérieur à celui de l'aspiration gastrique. Elle présente par contre le désavantage de nécessiter une protection du personnel de santé contre l'infection.

Le diagnostic de la tuberculose est souvent présomptif, notamment chez le jeune enfant ; il se base alors sur plusieurs facteurs. Parmi ceux-ci, on compte une multitude de signes et de symptômes cliniques, le contact avec un membre du foyer atteint de tuberculose-maladie, une réaction intradermique positive à la tuberculine<sup>i</sup> et/ou des signes radiologiques sur une radiographie thoracique. Différents systèmes de score ont été proposés pour aider le clinicien ; ils sont malheureusement difficiles à valider et peu performants chez l'enfant infecté par le VIH [151-152]. Chez l'enfant, il ne faut pas utiliser de « traitement d'épreuve » pour faire un test diagnostique de tuberculose.

Des données encourageantes montrent que les tests de libération de l'interféron gamma (TLIG) sont plus sensibles que le test tuberculinique pour détecter la tuberculose chez les enfants infectés par le VIH, notamment chez ceux dont le nombre de CD4 est faible et/ou qui sont malnutris [153-155]. De plus, ces tests ont montré une excellente spécificité pour le *M. tuberculosis*, et leur résultat n'est pas modifié en cas de vaccination par le BCG ou par l'exposition à des mycobactéries dans l'environnement. Il est cependant nécessaire d'attendre des données supplémentaires ; un certain nombre de problèmes courants dans les situations où l'infection à VIH et la tuberculose sont endémiques doivent également être résolus avant la mise en œuvre de ces tests (ex. leur coût et le fait que leur réalisation nécessite un équipement de laboratoire spécifique et un échantillon de sang veineux). L'utilisation des TLIG n'est donc pour l'instant pas recommandée en dehors des situations de recherche suivant des procédures de laboratoire validées.

## 13.5 Traitement de la tuberculose chez le nourrisson et l'enfant infectés par le VIH

---

Le traitement de la tuberculose chez l'enfant infecté par le VIH est basé sur les mêmes principes que ceux qui s'appliquent au traitement de l'enfant qui n'est pas infecté par le VIH. La prise en charge simultanée de la tuberculose et de l'infection à VIH, ainsi que le traitement de l'infection à VIH, sont compliqués par des interactions médicamenteuses, notamment entre la rifampicine et les ARV de la

---

(ii) Chez un enfant infecté par le VIH, une induration de plus de 5 mm de diamètre est considérée comme réaction intradermique positive à la tuberculine ; les enfants présentant une co-infection peuvent cependant aussi avoir une réaction intradermique négative à la tuberculine.

classe des INNTI et des IP. Les voies métaboliques de ces médicaments étant similaires, leur administration simultanée peut entraîner des taux médicamenteux infra-thérapeutiques. La TAR ne doit pas être interrompu, mais ses doses doivent parfois être ajustées quand des médicaments de la famille des rifamycines sont administrés simultanément, notamment la rifampicine. Chez l'adulte, il est estimé que l'utilisation de la rifabutine permet de résoudre les problèmes d'interactions entre médicaments; du fait de données insuffisantes et de l'absence de formulation appropriée, son utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant. De plus, chez l'enfant présentant une co-infection tuberculose et VIH, le choix du schéma thérapeutique de TAR est également compliqué par le nombre relativement limité de formulations médicamenteuses pédiatriques disponibles et par le manque d'informations sur la posologie de certains ARV (particulièrement chez l'enfant de moins de 3 ans).

### **13.6 Choix des schémas thérapeutiques d'ARV de première intention chez l'enfant recevant un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine**

Les données de pharmacocinétique concernant l'utilisation concomitante de rifampicine et d'ARV chez l'enfant sont limitées; un certain nombre d'études sont cependant en cours alors que ces lignes directrices sont en train d'être élaborées. Au fur et à mesure que ces données seront disponibles, des orientations actualisées et établies sur des bases factuelles seront mises à disposition sur le site de l'OMS ([www.who.int](http://www.who.int)). Les recommandations actuelles concernant le traitement de l'enfant présentant une co-infection tuberculose/VIH sont les suivantes :

#### **Encadré 12: Schémas thérapeutiques d'ARV privilégiés chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans présentant une co-infection tuberculose/VIH**

**2 INTI + NVP\***  
**(à l'exception du nourrisson et de l'enfant de moins de 2 ans  
ayant été exposés à la NVP)**  
**OU**  
**3 INTI: (d4T ou AZT)+3TC+ABC**

\* L'utilisation de la rifampicine est connue pour diminuer le taux de NVP; il ne faut pas utiliser de dose d'entrée de NVP quand un TAR contenant de la NVP est commencé alors qu'un traitement antituberculeux est en cours.

#### **Encadré 13: Schémas thérapeutiques d'ARV privilégiés chez l'enfant de 3 ans ou plus présentant une co-infection tuberculose/VIH**

**2 INTI + EFV**  
**OU**  
**3 INTI: (d4T ou AZT)+3TC+ABC**

Une dose standard (600 mg) et une dose élevée (800 mg) d'EFV ont été utilisées chez l'adulte en présence de rifampicine. Une réponse virologique et une réponse immunologique adéquates ont été observées lors de l'utilisation de la dose standard de 600 mg [156]; l'utilisation de la dose élevée a été associée à une augmentation des taux de toxicité et n'est pas recommandée. Le taux de NVP est diminué lors de l'utilisation concomitante de rifampicine, avec une réduction de l'aire sous la courbe variant de 31 % à 37 % [157-158]. L'utilisation de doses plus élevées de NVP en présence de rifampicine n'a pas été évaluée. Comme la rifampicine et l'INH, la NVP présente une toxicité hépatique potentielle. Tout comme pour l'EFV, des données cliniques indiquent l'obtention d'une réponse virologique et d'une réponse immunologique adéquates et un niveau de toxicité acceptable lors de l'utilisation concomitante de NVP et de rifampicine à des doses standards [159]. De plus, au début de l'année 2009, de nouvelles données provenant d'études de petite taille réalisées chez l'enfant ont suggéré que l'administration simultanée de rifampicine pourrait ne pas diminuer la concentration des INNTI chez l'enfant. Par conséquent, il est actuellement recommandé de donner la dose maximum de 200 mg/m<sup>2</sup> comme une approche plus sûre afin d'éviter d'obtenir des taux infra-thérapeutiques ; mais il est urgent de disposer de données permettant de connaître avec précision les doses à utiliser. Un schéma thérapeutique associant deux INTI plus de la NVP ne doit être envisagé que s'il peut être accompagné d'un suivi clinique et biologique attentif à la recherche d'éventuels problèmes de toxicité hépatique.

Il est également possible d'utiliser un schéma thérapeutique associant trois INTI, notamment quand le nourrisson a été exposé à la NVP. Des études antérieures menées chez des adultes infectés par le VIH ont montré qu'un schéma thérapeutique associant AZT/3TC/ABC a une efficacité virologique inférieure à un schéma thérapeutique à base d'EFV (efficacité de 79 % versus 89 % à 32 semaines) [59]. Des résultats rassurants concernant l'utilisation de schémas thérapeutiques associant trois INTI ont cependant été récemment publiés à partir de l'étude NORA, satellite de l'essai DART ; ils montrent que les patients recevant ce type de schémas thérapeutiques ne semblent pas avoir de désavantages cliniques [162-163].

### **13.7 Quand commencer un TAR après avoir débuté un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine**

---

Le TAR est une priorité chez les enfants présentant un stade clinique 3 ou 4 de l'OMS. Chez les enfants présentant une co-infection tuberculose/VIH, le degré d'immunodéficience est fortement corrélé à la mortalité [133] ; un début précoce du TAR est donc essentiel chez les enfants co-infectés et présentant un faible nombre de CD4.

Chez les enfants infectés par le VIH et présentant une tuberculose-maladie, la priorité est de commencer un traitement antituberculeux. Le moment le plus opportun pour commencer un TAR sous traitement antituberculeux n'est cependant pas connu. La décision sur le moment où commencer un TAR après avoir commencé le traitement antituberculeux dépend d'un équilibre à trouver entre d'un côté l'âge de l'enfant, la quantité de médicaments à prendre, les interactions médicamenteuses potentielles, le recouvrement des toxicités et la survenue possible d'un IRIS, et de l'autre la progression de l'immunodépression qui est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité.

Chez tout patient présentant une tuberculose-maladie, il est préconisé de commencer un TAR de façon précoce quel que soit le stade clinique et le degré d'immunodépression. Les données provenant d'un essai contrôlé randomisé (SAPIT) sont (modérément) en faveur d'un début précoce du TAR, en termes de réduction de la mortalité toutes causes confondues, et d'une amélioration des résultats

concernant la tuberculose chez l'adulte [164]. Les participants de l'essai étaient répartis dans deux bras thérapeutiques : un bras « intégré » (combinant un groupe à début immédiat et un groupe à début à la fin de la phase d'initiation du traitement) et un bras « séquentiel ». La mortalité était 55 % plus basse dans le bras thérapeutique intégré que dans le bras thérapeutique séquentiel. Il n'existe pas de données similaires chez l'enfant, et il est urgent de mener des recherches sur le sujet. Les avantages attendus en termes de mortalité et de transmission de la tuberculose l'emportent cependant sur les craintes liées à la survenue d'un IRIS et d'interactions entre les différents médicaments. L'harmonisation avec les recommandations pour l'adulte devraient de plus faciliter l'adoption du programme.

Il est donc recommandé que tout enfant présentant une tuberculose active commence immédiatement un traitement antituberculeux, et commence un TAR dès que celui-ci peut être toléré (dans les 2 à 8 semaines après le début du traitement antituberculeux), quel que soit le stade clinique et le degré d'immunodépression.

Chez tout enfant commençant un TAR, il faut prendre en considération la possible survenue d'un IRIS (voir ci-dessous), notamment si le nombre de CD4 est faible.

### **13.8 Éléments à prendre en considération chez l'enfant pour qui est posé un diagnostic de tuberculose résistante**

---

Il existe peu de données portant à la fois sur les enfants infectés par le VIH et exposés à une tuberculose mutirésistante (MR) ou une tuberculose ultrarésistante (UR). Ces enfants doivent être orientés vers des spécialistes locaux en matière de tuberculose disposant d'une bonne connaissance de la résistance médicamenteuse au niveau régional. Le traitement du cas index présentant une tuberculose résistante aux médicaments doit être une priorité. Il faudra aussi s'assurer que le TAR est commencé dès la première occasion.

Le Département de l'OMS s'occupant de la tuberculose prépare actuellement des éléments d'orientation détaillés sur la lutte contre l'infection concernant la tuberculose chez l'enfant, ainsi que des conseils sur la prise en charge de la tuberculose UR ou de la tuberculose MR chez l'enfant infecté par le VIH. Les dernières informations concernant la co-infection tuberculose et VIH peuvent être consultées sur le site <http://www.who.int/tb/fr/index.html>.

### **13.9 Éléments à prendre en considération chez l'enfant pour qui un diagnostic de tuberculose est posé alors qu'il reçoit un schéma thérapeutique d'ARV de première intention**

---

Un enfant chez qui une tuberculose est diagnostiquée alors qu'il reçoit un schéma thérapeutique de première intention doit continuer le TAR. Il faut cependant réévaluer le TAR, pour éventuellement faire des ajustements afin de permettre le meilleur traitement possible à la fois de la tuberculose et de l'infection à VIH, et pour diminuer les risques de toxicités potentielles et d'interactions entre médicaments. Chez l'enfant recevant un schéma thérapeutique standard à base d'INNTI et chez qui survient une tuberculose, infection primaire ou tuberculose existante qui se révèle ([voir sous-chapitre 13.11](#)), on peut envisager de substituer un schéma thérapeutique de première intention associant trois INTI au schéma thérapeutique de première intention contenant un INNTI. L'enfant peut aussi continuer à recevoir un schéma thérapeutique standard associant deux INTI et un INNTI, ce qui est une option à

privilégier quand le schéma thérapeutique reçu par l'enfant est à base d'EFV. Chez un enfant ou un adolescent pour qui l'EFV n'est pas recommandé, il faut augmenter la dose de NVP administrée (jusqu'à un maximum de 200 mg/m<sup>2</sup>). Du fait que peuvent se superposer certaines toxicités et survenir des interactions entre les médicaments, les enfants recevant de façon concomitante de la rifampicine et de la NVP doivent être suivis de façon plus rapprochée ; s'ils sont disponibles, les tests biologiques nécessaires doivent être réalisés.

Quand la survenue d'une tuberculose est considérée comme un signe d'échec d'un schéma thérapeutique de première intention, il faut envisager de changer pour un schéma thérapeutique de deuxième intention si l'enfant a reçu le TAR pour une durée suffisante (c'est-à-dire au moins 24 semaines), a répondu initialement à ce TAR, et n'a pas répondu au traitement antituberculeux. Pour construire un schéma thérapeutique de deuxième intention, il est suggéré de consulter un expert en tuberculose chez l'enfant.

### **13.10 Éléments à prendre en considération chez l'enfant pour qui un diagnostic de tuberculose est posé alors qu'il reçoit un schéma thérapeutique contenant un IP potentialisé par du RTV**

---

Il est plus difficile de choisir un TAR chez l'enfant pour qui un diagnostic de tuberculose est posé alors qu'il reçoit un schéma thérapeutique de deuxième intention contenant un IP potentialisé par du RTV. Il est en effet probable que cet enfant aura déjà développé une résistance aux INTI et aux INNTI de première intention ; d'autre part, il existe des degrés variables d'interaction entre la rifampicine et les IP. Il n'est pas recommandé d'administrer des IP non potentialisés, la rifampicine diminuant dans ce cas les taux d'IP.

Bien que peu de résultats d'études portant spécifiquement sur l'enfant aient été publiés, il est possible, chez l'enfant présentant une co-infection tuberculose et VIH recevant un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine, d'augmenter le RTV dans le schéma thérapeutique à base de LPV/r, jusqu'à atteindre la même dose en mg que celle de LPV à la proportion de 1 :1, afin d'atteindre un niveau d'exposition adéquat au LPV. Quand cela est possible, il faut envisager de faire un suivi des taux de médicaments lorsque ces différents médicaments sont administrés ensemble. Quoi qu'il en soit, la toxicité et l'efficacité du LPV/r super-potentialisé doivent faire l'objet d'une recherche plus poussée [165]. Quand une formulation thermostable n'est pas disponible, il faut assurer une chaîne du froid pour la conservation des médicaments. Une étude portant sur l'utilisation de ce schéma thérapeutique chez l'adulte ne présentant pas de signes de maladie a montré une incidence élevée de réactions indésirables ; dans une autre étude, la seule publiée et portant sur des enfants présentant une co-infection tuberculose et VIH, ce schéma thérapeutique a été généralement bien toléré [165].

Il a été suggéré d'utiliser du SQV avec une dose élevée (c'est-à-dire une dose complète) de RTV. Mais du fait d'une toxicité hépatique importante observée chez les adultes utilisant cette association avec de la rifampicine, il n'est pas recommandé d'administrer simultanément de la rifampicine et du SQV potentialisé par du RTV utilisé pour un TAR.

La NFV ne doit pas être administrée en même temps que la rifampicine ; en l'attente de nouvelles données, il n'est pas conseillé d'utiliser les autres associations d'IP potentialisés [166-167]. Il est indiqué, en fonction des besoins, de faire une nouvelle évaluation du patient et de l'orienter vers les services compétents pour que soit élaboré un schéma thérapeutique de sauvetage.

Les recommandations de l'OMS concernant le TAR chez les enfants infectés par le VIH et chez qui est posé un diagnostic de tuberculose sont récapitulées dans le tableau 19, le tableau 20 et la figure 11 de l'annexe J. Il est urgent d'évaluer la pharmacocinétique et les résultats cliniques de l'administration des INNTI et des IP avec la rifampicine, afin de pouvoir élaborer des recommandations sur la base de données factuelles.

### **13.11 IRIS dans le contexte de traitements combinés pour l'infection à VIH et la tuberculose**

---

Des cas d'IRIS ont été observés chez les enfants recevant un traitement antituberculeux qui ont également commencé un TAR. Ce syndrome se rencontre principalement chez l'adulte, mais il peut se voir aussi chez l'enfant (pour plus d'informations sur l'IRIS, [voir le sous-chapitre 8.6](#)).

Une définition clinique d'un IRIS associé à une tuberculose paradoxale a été récemment proposée (tableau 21). Il est cependant préférable d'étayer le diagnostic d'IRIS en recherchant une augmentation du nombre de CD4 et une diminution de la charge virale par rapport aux valeurs de référence en début de TAR, quand ces tests sont disponibles.

Un certain nombre de cas d'IRIS retrouvés chez des enfants infectés par le VIH peuvent en fait être une tuberculose. Dans d'autres cas, ils peuvent correspondre à une BCGite localisée ou disséminée chez l'enfant ayant été vacciné par le BCG. Le diagnostic de BCGite disséminée est difficile et son traitement nécessite des soins spécialisés ; tout enfant infecté par le VIH chez qui cette pathologie est suspectée doit être orienté vers un spécialiste pour une prise en charge [141, 168].

**Tableau 19: Recommandations sur le moment où débiter un TAR lorsqu'un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine a été commencé chez un nourrisson ou un enfant infecté par le VIH**

| Stade clinique de l'enfant présentant une tuberculose (considéré comme un évènement qui indique le besoin de commencer un TAR) | Moment où commencer un TAR après le début d'un traitement antituberculeux (contenant de la rifampicine) <sup>a</sup> | Schéma thérapeutique de TAR recommandé <sup>b</sup>  |
|--|--|--|
| Quel que soit le nombre de CD4 et le stade clinique de l'OMS pour l'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant             | Commencer un TAR rapidement (entre 2 à 8 semaines) après le début du traitement antituberculeux                      | <p><b>Chez l'enfant &lt; 3 ans</b></p> <p>Schéma prophylactique de première intention privilégié (sauf si l'enfant est &lt; 2 ans et a été auparavant exposé à de la NVP) ou<br/>                     Schéma prophylactique de première intention associant trois INTI (d4T ou AZT)+3TC+ABC</p> <p><b>Chez l'enfant ≥ 3 ans</b></p> <p>Schéma prophylactique de première intention privilégié ou<br/>                     Schéma prophylactique de première intention associant trois INTI (d4T ou AZT)+3TC+ABC</p> <p>Chez l'enfant ayant commencé un schéma thérapeutique associant trois INTI pour le traitement en parallèle du VIH et de la tuberculose, il est préférable de passer à un schéma thérapeutique standard de première intention au terme du traitement antituberculeux.</p> |

- <sup>a</sup> L'administration d'une prophylaxie au cotrimoxazole est importante chez l'enfant présentant une co-infection tuberculeuse et VIH.
- <sup>b</sup> En cas de traitement antituberculeux, il ne faut pas utiliser de dose d'entrée au début d'un TAR contenant de la NVP. De plus, la dose de NVP prescrite doit être proche de la dose cible maximum (200 mg/m<sup>2</sup>). En cas de prescription concomitante de NVP et de rifampicine, il est recommandé de faire un suivi clinique attentif, complété d'un suivi biologique si celui-ci est possible.
- <sup>c</sup> À ce jour, il n'est pas recommandé de donner de l'EFV à un enfant de moins de 3 ans ; après la puberté, l'utilisation de l'EFV doit être évitée chez une adolescente au cours du premier trimestre de la grossesse ou si elle est sexuellement active et ne reçoit pas de contraception efficace.



**Tableau 20 : Recommandations sur la prise en charge simultanée de la tuberculose et de l'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant chez qui une tuberculose est diagnostiquée alors qu'ils sont sous TAR**

| Moment où la tuberculose est diagnostiquée par rapport au TAR  | Cause sous-jacente de la tuberculose   | Que faire concernant le TAR après avoir commencé un traitement antituberculeux (contenant de la rifampicine) <sup>a</sup>  | Schéma thérapeutique de TAR  |
|--|--|--|--|
| <p>Enfant sous schéma thérapeutique de <b>première intention</b> associant 2 INTI + INNTI chez qui une tuberculose est diagnostiquée</p> | <p>Tuberculose attribuable à une infection primaire (quel que soit le moment sous TAR, et en fonction de l'exposition à la tuberculose)</p>          | <p>Continuer le TAR, mais envisager de changer de schéma thérapeutique ; utiliser la réponse au traitement antituberculeux pour évaluer s'il est nécessaire de changer de schéma thérapeutique</p> | <p>Continuer le schéma thérapeutique de première intention standard (deux INTI + INNTI) ; en cas d'utilisation de NVP<sup>b</sup> : lui substituer l'EFV<sup>c</sup> si l'enfant est <math>\geq 3</math> ans ; augmenter la NVP jusqu'à la dose maximum si l'enfant est <math>&lt; 3</math> ans ou</p> <p>Substituer un schéma thérapeutique de première intention associant trois INTI au schéma à base d'INNTI</p> |
|  | <p>Tuberculose dans le cadre d'un IRIS (à envisager au cours des 6 premiers mois de TAR)</p>   |  | <p>Envisager de consulter des experts pour mettre au point un schéma thérapeutique de deuxième intention<sup>d</sup></p>   |
|  | <p>Tuberculose venant révéler un échec du schéma thérapeutique de première intention (à n'envisager qu'après un minimum de 24 semaines sous TAR)</p> |  |  |

| Moment où la tuberculose est diagnostiquée par rapport au TAR   | Cause sous-jacente de la tuberculose   | Que faire concernant le TAR après avoir commencé un traitement antituberculeux (contenant de la rifampicine) <sup>a</sup>  | Schéma thérapeutique de TAR   |
|---|--|--|---|
| Enfant sous schéma thérapeutique standard contenant un IP (2 INTI + IP potentialisé) chez qui une tuberculose est diagnostiquée | Tuberculose attribuable à une infection primaire (quel que soit le moment sous TAR, et en fonction de l'exposition à la tuberculose) | Évaluer le besoin de changer le schéma thérapeutique ; utiliser la réponse au traitement antituberculeux pour évaluer s'il est nécessaire de changer de schéma thérapeutique | Continuer le même schéma thérapeutique, envisager de rajouter du RTV afin d'atteindre la dose thérapeutique complète (augmenter le RTV jusqu'à atteindre la même dose en mg que celle de LPV, à la proportion de 1 :1)<br>Envisager de consulter des experts pour mettre au point un schéma de sauvetage <sup>d</sup> |
|   | Tuberculose venant révéler un échec du schéma thérapeutique de deuxième intention  |  | Envisager de consulter des experts pour mettre au point un schéma de sauvetage <sup>d</sup>   |

- <sup>a</sup> L'administration d'une prophylaxie au cotrimoxazole est importante chez l'enfant présentant une co-infection tuberculose et VIH.
- <sup>b</sup> En cas de prescription concomitante de NVP et de rifampicine, il est recommandé de faire un suivi clinique et biologique attentif.
- <sup>c</sup> À ce jour, il n'est pas recommandé de donner de l'EFV à un enfant de moins de 3 ans ; après la puberté, l'utilisation de l'EFV doit être évitée chez une adolescente au cours du premier trimestre de la grossesse ou si elle est sexuellement active et ne reçoit pas de contraception efficace.
- <sup>d</sup> Peu de données sont disponibles pour guider les recommandations sur le TAR ; il est urgent de mener des recherches sur le sujet.

**Tableau 21 : Projet de définition d'un cas clinique d'IRIS associé à une tuberculose paradoxale**

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Conditions à observer concernant les antécédents</b></p>               | <p>Les deux conditions suivantes doivent être réunies :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Avant de commencer un TAR, une tuberculose est diagnostiquée suivant les recommandations de l'OMS</li> <li>2. Avant de commencer un TAR, le patient a une bonne réponse initiale au traitement antituberculeux</li> </ol>   |
| <p><b>Critères cliniques</b></p>   | <p>L'IRIS associé à une tuberculose doit commencer dans les 3 mois suivant le début du TAR, avec au moins un critère majeur et deux critères mineurs :</p> <p>Critères majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénopathies nouvelles ou augmentant de volume, ou augmentation de volume localisé d'un tissu</li> <li>• Signes radiologiques nouveaux ou s'aggravant</li> <li>• Tuberculose du SNC nouvelle ou s'aggravant</li> <li>• Inflammation séreuse nouvelle ou s'aggravant</li> </ul> <p>Critères mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptômes généraux (comme la fièvre) nouveaux ou s'aggravant</li> <li>• Symptômes respiratoires (comme la toux) nouveaux ou s'aggravant</li> <li>• Douleurs abdominales nouvelles ou s'aggravant</li> </ul> |
| <p><b>Exclusion des autres explications de la détérioration clinique</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mauvaise observance du traitement antituberculeux</li> <li>• Échec du traitement antituberculeux dû à une résistance aux antituberculeux</li> <li>• Autre infection opportuniste ou affection maligne</li> <li>• Toxicité médicamenteuse ou réaction à un médicament</li> </ul>  |

Source: [169].

# 14. NUTRITION POUR LE NOURRISSON ET L'ENFANT INFECTÉS PAR LE VIH

## 14.1 Recommandations

---

1. L'état nutritionnel d'un enfant infecté par le VIH doit être évalué régulièrement, avec une mesure de la taille et du poids à chaque visite programmée, particulièrement une fois le TAR commencé.<sup>i</sup> (*Recommandation forte, données de qualité faible*)
2. Un enfant symptomatique, qu'il soit ou non sous TAR, qui présente une pathologie augmentant ses besoins énergétiques (ex. une tuberculose, une pneumopathie chronique, une infection opportuniste chronique ou une affection maligne), ou qui présente une perte de poids ou une croissance insuffisante, doit recevoir un apport énergétique supplémentaire de 25 % à 30 %. (*Recommandation forte, données de qualité faible*)
3. La prise en charge d'un enfant infecté par le VIH présentant une malnutrition sévère est similaire à celle d'un enfant qui n'est pas infecté, et l'enfant doit recevoir 50 % à 100 % d'énergie supplémentaire. (*Recommandation forte, données de qualité faible*)
4. Un enfant infecté par le VIH doit recevoir tous les jours l'apport journalier recommandé (AJR) en micronutriments. Si cette dose ne peut être assurée par le biais de l'alimentation, ou si l'enfant présente des signes de carence, il doit alors recevoir des suppléments. (*Recommandation soumise à conditions, données de qualité très faible*)
5. Entre l'âge de 6 mois et 59 mois, un enfant infecté par le VIH doit recevoir une supplémentation en vitamine A à dose très élevée, suivant les lignes directrices concernant l'enfant qui n'est pas infecté. (*Recommandation forte, données de qualité moyenne*)
6. Un enfant infecté par le VIH qui présente une diarrhée doit recevoir au cours de sa prise en charge une supplémentation en zinc, suivant les lignes directrices concernant l'enfant qui n'est pas infecté. (*Recommandation forte, données de qualité moyenne*)
7. Les mères de nourrissons et de jeunes enfants infectés par le VIH sont fortement encouragées à faire un allaitement exclusif au sein jusqu'à l'âge de 6 mois et à continuer à allaiter par la suite, selon les recommandations pour la population générale (c'est-à-dire jusqu'à l'âge de 2 ans et au-delà). (*Recommandation forte, données de qualité moyenne*)

## 14.2 Informations générales et données

---

Il n'existe qu'une base de connaissance limitée montrant une interaction entre infection à VIH et nutrition, et provenant spécifiquement d'observations et d'études portant sur des enfants infectés par le VIH. Un certain nombre de généralités peuvent toutefois être extrapolées à partir du résultat de recherches sur l'état nutritionnel d'adultes infectés par la VIH et d'autres extrapolations peuvent être faites à partir d'études d'enfants malnutris, mais qui ne sont pas infectés par le VIH.

Les interventions et les points essentiels en matière de nutrition qui présentent un intérêt pour la prise en charge des enfants infectés par le VIH, que ce soit avant ou après qu'ils aient commencé le TAR, sont récapitulés ci-dessous. Des informations supplémentaires peuvent être obtenues à partir des

---

(i) Pour des informations plus détaillées, voir le document *Guidelines for an integrated approach to nutritional care of HIV-infected children (6 months–14 years)* <http://www.who.int/nutrition/publications/hivaids/9789241597524/en/index.html>.

manuels et des lignes directrices existants et portant sur la prise en charge de l'état clinique et nutritionnel des enfants et des nourrissons infectés par le VIH [140, 170-175].

#### **14.2.1 Le lien entre infection à VIH et nutrition**

Les enfants infectés par le VIH présentent souvent des problèmes nutritionnels, notamment des anomalies de la croissance ou du métabolisme, qui peuvent être des causes majeures de morbidité et de mortalité dans cette classe d'âge. Chez ces enfants, une association entre infection à VIH et faible poids pour l'âge ou cassure de la courbe de croissance a été retrouvée aussi bien en situation de ressources limitées qu'en situation de ressources non limitées. Chez l'adulte, les conséquences nutritionnelles de l'infection à VIH ont été parmi les premières à être reconnues et signalées.

Ces interactions ont un sens plus fort encore chez l'enfant vivant avec le VIH : les régions à forte prévalence de l'infection à VIH coïncident souvent à celles minées par l'insécurité alimentaire, où les cas de malnutrition modérée ou sévère sont fréquents. La relation entre malnutrition protéino-énergétique, carence en micronutriments et effets indésirables sur le système immunitaire a été reconnue depuis de nombreuses années chez l'enfant qui n'est pas infecté par le VIH [176]. L'infection par le VIH peut causer une anorexie et une émaciation sévères ; cela complique davantage la situation, notamment quand les ressources ne sont pas suffisantes pour faire toutes les investigations nécessaires et déterminer si la cause initiale de l'émaciation a été l'infection à VIH, une insuffisance d'alimentation ou toute autre infection.

#### **14.2.2 La relation entre croissance faible et survie chez l'enfant vivant avec le VIH**

Chez l'enfant infecté par le VIH, une croissance faible peut avoir plusieurs causes. Elle peut s'expliquer par un apport alimentaire insuffisant ou par des conditions socio-économiques précaires, ou par le fait que la mère, malade, ne peut pas s'occuper de son enfant comme il conviendrait. Les infections opportunistes ont un effet délétère sur l'apport alimentaire, sur l'absorption et sur le métabolisme ; elles peuvent donc aussi être à l'origine d'une perte de poids, parfois très rapide. Un gain insuffisant de poids et de taille sur les courbes peut avoir pour cause l'infection à VIH et les troubles métaboliques qu'elle induit, même chez l'enfant asymptomatique [177].

Chez les enfants vivant avec le VIH, un mauvais état nutritionnel est étroitement associé à une probabilité élevée de décès, même chez ceux qui ont déjà commencé un TAR à vie. Les enfants infectés par le VIH et présentant une insuffisance pondérale sévère ont un risque beaucoup plus élevé de mourir que les enfants infectés par le VIH qui ne sont pas malnutris [178]. Des observations similaires ont été faites chez les adultes vivant avec le VIH, y compris chez ceux recevant un TAR.

Du fait de la relation étroite entre l'infection à VIH, la nutrition, la croissance et la survie des enfants vivant avec le VIH, l'OMS recommande que le plan de prise en charge de chaque nourrisson et de chaque enfant infectés par le VIH intègre une évaluation nutritionnelle et un soutien nutritionnel, qu'ils soient ou non sous TAR (OMS, 2009). Des informations supplémentaires sur la croissance faible et les définitions détaillées des paramètres de croissance et des interventions nutritionnelles appropriées se trouvent dans le document *Lignes directrices de l'OMS pour une approche intégrée de la prise en charge nutritionnelle des enfants infectés par le VIH (de l'âge de 6 mois à 14 ans) (WHO Guidelines for an integrated approach to nutritional care of HIV-infected children [6 months–14 years], disponible en anglais seulement) [140].*

Tableau 22 : Définitions des termes concernant la nutrition

|   |   |
|---|---|
| <b>Dénutrition</b>  | Apport alimentaire de quantité ou de qualité insuffisante pour satisfaire les besoins pour la croissance et le développement  |
| <b>Croissance faible ou cassure de la courbe de poids</b> | <p>Idéalement, elles doivent être déterminées par des mesures répétées susceptibles de montrer les changements au cours du temps, et d'indiquer si la courbe et la trajectoire de croissance de l'enfant sont adéquates.</p> <p>Si l'on ne dispose que d'une seule mesure, il est possible d'utiliser des mesures de substitution, comme par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids pour âge au-dessous du seuil Z=-2 (insuffisance pondérale)</li> <li>• Taille pour âge au-dessous du seuil Z=-2 (retard de croissance)</li> <li>• Poids pour taille au-dessous du seuil Z=-2 (émaciation)</li> <li>• Périmètre brachial à mi-hauteur (MUAC) au-dessous du seuil Z=-2</li> </ul> <p>(voir les courbes de normes de croissance de l'OMS)</p> |
| <b>Très faible poids pour l'âge</b>                       | Poids pour âge au-dessous du seuil Z=-3   |
| <b>Perte de poids</b>                                     | Perte de poids > 5 % depuis la dernière visite  |

#### 14.2.3 Les besoins en énergie et en protéines de l'enfant vivant avec le VIH

L'infection à VIH et les maladies opportunistes qui lui sont associées augmentent les besoins nutritionnels. Une perte d'appétit et une diminution d'apport alimentaire accompagnent souvent toute maladie fébrile ou infection, rendant les besoins nutritionnels plus importants encore. Il est admis que :

- **Quand une infection à VIH est symptomatique et lors des épisodes d'infection opportuniste, les besoins en énergie augmentent de 20 % à 30 %** [140, 173-175]. En plus du conseil et du soutien en matière de nutrition, l'identification et le traitement précoces des infections opportunistes entraînant un retard de croissance peuvent aider à prévenir une dégradation de l'état nutritionnel. Une perte de poids importante peut notamment être causée par les maladies diarrhéiques et par la tuberculose. Chez l'enfant infecté par le VIH et atteint de diarrhées prolongées, il a été montré qu'un soutien nutritionnel permet d'obtenir et de voir perdurer un gain de poids important [179].
- **Pendant et après une période de malnutrition sévère, les besoins en énergie peuvent augmenter de 50 % à 100 % pour retrouver le poids perdu** [140, 173-175]. Pour permettre à un enfant sévèrement malnutri qui n'est pas infecté par le VIH de retrouver une masse maigre et un poids pour âge normaux, des études ont montré que la consommation en énergie doit être augmentée de 50 % à 100 %. Il n'existe pas de données spécifiques portant sur les enfants sévèrement malnutris et infectés par le VIH ; il est cependant probable que leurs besoins en énergie et en protéines sont similaires à ceux des enfants sévèrement malnutris qui ne sont pas infectés par le VIH. Des études réalisées au Malawi suggèrent que la prise en charge recommandée par l'OMS pour les enfants présentant une malnutrition sévère peut être efficace chez les enfants infectés par le VIH. Chez les enfants sévèrement malnutris, l'utilisation d'aliments thérapeutiques prêts à l'emploi (ATPE) paraît tout aussi efficace en présence ou en l'absence d'infection à VIH. Mais les données portant spécifiquement sur cette question restent très limitées. Très peu

d'informations existent sur les besoins énergétiques chez l'enfant infecté par le VIH qui a commencé un TAR et récupère d'une malnutrition sévère.

- **Au cours de la phase asymptomatique de l'infection à VIH, un adulte a besoin de 10 % d'énergie supplémentaire pour maintenir son poids. Les données actuelles ne permettent pas d'avancer une conclusion similaire pour l'enfant.** Il a été montré que la dépense énergétique au repos (DER) chez l'adulte infecté par le VIH et asymptomatique est 10 % plus élevée que chez l'adulte qui n'est pas infecté [180]. Toutes les études réalisées en Amérique du Nord et en Europe portant sur l'équilibre énergétique chez l'adulte ont trouvé des résultats similaires. L'augmentation de la DER a été corrélée avec la charge virale; la DER peut potentiellement retourner à la normale quand le patient reçoit un TAR permettant une suppression virale efficace [181]. Peu d'études de même nature ont été menées chez l'enfant infecté par le VIH; leurs résultats ne permettent pas de conclure sur cette question [177, 182, 183].

Une méta-analyse regroupant des études d'interventions portant sur les macronutriments chez des adultes infectés par le VIH, asymptomatiques et bien nourris, a cependant montré qu'une supplémentation nutritionnelle équilibrée de 600 à 960 kcal/jour augmentait l'apport énergétique et l'apport en protéines, mais n'avait pas d'effet sur le poids corporel, la masse grasse, la masse non grasse, et le nombre de CD4 [184]. En l'absence de malnutrition, les données actuelles ne sont pas en faveur d'une augmentation de l'apport énergétique chez l'enfant infecté par le VIH, que ce soit une augmentation de l'apport alimentaire ou de suppléments en macronutriments. Il n'existe pas de données suffisantes pour confirmer la nécessité d'un apport en protéines supérieur à celui recommandé habituellement pour rester en bonne santé (c'est-à-dire 12 % à 15 % de l'apport énergétique total) [173-175]. Il est nécessaire de mener des recherches supplémentaires chez l'enfant et dans les situations où la malnutrition est fréquente.

#### 14.2.4 Les besoins en micronutriments chez l'enfant vivant avec le VIH

Les carences en micronutriments sont fréquentes chez l'enfant et chez l'adulte infectés par le VIH, notamment dans les pays en développement où l'alimentation est souvent inadéquate. L'infection à VIH est connue pour avoir un impact sur l'apport, l'absorption, le métabolisme et le stockage des nutriments. La carence en micronutriments et l'infection à VIH ont toutes les deux un impact sur la fonction immunitaire; pour cette raison, de nombreuses études ont cherché à déterminer si la supplémentation en micronutriments pouvait avoir un rôle pour améliorer la fonction immunitaire et ralentir la progression de l'infection à VIH. Il a été montré que la supplémentation en micronutriments permet de corriger les carences chez les personnes malnutries et infectées par le VIH, mais sa contribution à la reconstitution de la fonction immunitaire est beaucoup moins clairement établie. Certaines études ont porté sur l'utilisation de très fortes doses de micronutriments, supérieures à ce qui serait nécessaire pour seulement restaurer les stocks. Mais une supplémentation supérieure à 1 AJR peut nuire à la santé; il est donc recommandé d'être prudent. Il est admis que:

- **La supplémentation en micronutriments ne semble pas avoir d'effet sur la progression de l'infection à VIH, la mortalité et la morbidité.** Dans une méta-analyse regroupant différentes études portant sur l'effet de la supplémentation en vitamine A et en différents micronutriments chez des adultes et des enfants infectés par le VIH, les données n'ont pas retrouvé d'association avec une réduction de la morbidité, de la mortalité ou de la survenue d'infections définissant le sida, ni avec une augmentation des CD4 [185]. Des études sur la supplémentation en micronutriments à de très fortes doses (allant jusqu'à 22 fois l'AJR) chez l'adulte et la femme enceinte ont montré un certain effet sur des marqueurs de la progression de l'infection à VIH; l'efficacité et l'innocuité de ces approches n'ont pas été évaluées chez l'enfant [185, 186].

- **Une supplémentation en vitamine A à forte dose chez l'enfant infecté par le VIH, donnée de façon similaire à celle fournie à l'enfant qui n'est pas infecté, réduit la mortalité toutes causes confondues et la morbidité liée aux maladies diarrhéiques.** Plusieurs études menées en Afrique ont montré que la supplémentation en vitamine A améliore les résultats en matière de santé chez les enfants infectés par le VIH et est notamment associée à une amélioration de la croissance, à une diminution de la morbidité liée aux maladies diarrhéiques et à une diminution de la mortalité toutes causes confondues [187-190]. Chez l'enfant à risque élevé de carence en vitamine A, les suppléments en vitamine A et le programme pour la prévention doivent être administrés selon les recommandations données dans la PCIME de l'OMS [170, 191]. Les données actuelles indiquent qu'il est utile d'ajouter du zinc au traitement de réhydratation orale de tous les enfants présentant une diarrhée. Chez l'enfant infecté par le VIH, il a été montré que l'administration de doses de zinc similaires à celles données à l'enfant qui n'est pas infecté est sans danger [192]. Une étude a montré que la supplémentation en zinc était associée à une diminution de la prévalence et de la sévérité des diarrhées, alors qu'une autre étude n'a retrouvé aucun effet sur la guérison de la diarrhée chez les enfants infectés par le VIH [193-194]. L'OMS recommande une supplémentation en fer en cas de diarrhée aiguë chez l'enfant, et un enfant doit être pris en charge de la même façon qu'il soit ou non infecté par le VIH [140]. Les données actuelles concernant l'effet des autres micronutriments ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions. Quand ils présentent des signes cliniques de carence en micronutriments, les enfants infectés par le VIH doivent donc être pris en charge de la même façon que les autres enfants.

## 14.3 Intégration de la nutrition dans la prise en charge des enfants infectés par le VIH

---

### 14.3.1 Évaluation nutritionnelle

Pour identifier de façon précoce une malnutrition ou une cassure de la courbe de poids, il est essentiel de réaliser une évaluation nutritionnelle, c'est-à-dire l'évaluation systématique de l'état nutritionnel, de l'alimentation (y compris des pratiques utilisées pour s'occuper de l'enfant et de la sécurité alimentaire au niveau de la famille) et des symptômes en rapport avec la nutrition. Le suivi de la croissance peut également aider au suivi de la progression de l'infection à VIH et à la prise en charge efficace des enfants recevant un TAR.

À cette fin, une évaluation nutritionnelle initiale complète doit être réalisée chez tous les nourrissons et tous les enfants infectés par le VIH; par la suite, leur poids et leur taille doivent être mesurés et enregistrés à chaque visite programmée, et de façon plus rapprochée si le gain de poids est insuffisant. Le gain de poids et le gain de taille doivent être évalués en fonction des courbes de croissance de référence de l'OMS ou de celles du pays [195]. En cas de cassure de la courbe de poids, une évaluation supplémentaire doit être réalisée afin d'en déterminer la cause et de prévoir une réponse clinique adéquate, avec conseil nutritionnel approprié et orientation vers d'autres services quand cela est nécessaire. Le document *WHO Guidelines for an integrated approach to nutritional care of HIV-infected children (6 months–14 years)* fournit des informations sur les interventions nutritionnelles appropriées [140]. Le suivi de la croissance doit être intégré à l'évaluation de la réponse au TAR.

Quand un enfant répond de façon satisfaisante au TAR, l'évaluation et le soutien nutritionnels doivent inclure des informations sur une alimentation saine et sur la prévention de l'obésité. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les taux de lipodystrophie et les facteurs y contri-



buant chez l'enfant recevant un TAR. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour déterminer l'effet de la nutrition sur le développement et potentiellement sur l'amélioration de la lipodystrophie, ainsi que son effet à long terme sur le système cardio-vasculaire.

### **14.3.2 Couvrir les besoins énergétiques chez l'enfant vivant avec le VIH**

Les besoins nutritionnels de l'enfant vivant avec le VIH doivent être évalués lors des consultations. Un plan de prise en charge nutritionnelle doit aussi être mis en place à ce moment-là, en accord avec la mère de l'enfant ou la personne qui s'occupe de lui. L'évaluation doit porter sur la croissance, l'appétit, la recherche d'infections opportunistes et des signes cliniques de malnutrition.

Il n'est pas nécessaire de donner des aliments supplémentaires à un enfant dont la croissance est normale. Sa mère, ou la personne qui s'occupe de lui, doit cependant être encouragée à lui donner une alimentation équilibrée; elle doit recevoir un conseil sur la valeur nutritionnelle des différents aliments et sur l'hygiène alimentaire [140].

Quand un enfant n'a pas une croissance satisfaisante, une évaluation complète de l'alimentation doit être réalisée, ainsi qu'une évaluation de l'observance du traitement s'il reçoit un TAR [140]. Un certain nombre de questions doivent être posées à sa mère ou à la personne qui s'occupe de lui: de quels aliments dispose-t-elle? quelles sont les catégories d'aliments qu'elle propose à son enfant? qui nourrit l'enfant? quelles sont les quantités qu'il reçoit et combien de fois les reçoit-il? Il faut examiner l'enfant en recherchant des signes d'infections opportunistes et d'émaciation. Il faut fournir les interventions médicales appropriées. Une quantité supplémentaire d'énergie peut être apportée en combinant augmentation de la densité en énergie des aliments familiaux, augmentation de la quantité d'aliments consommés chaque jour et fourniture de suppléments en énergie. La mère, ou la personne qui s'occupe de l'enfant, doit être orientée vers des programmes de soutien alimentaire, si ceux-ci sont disponibles. La personne qui s'occupe de l'enfant doit recevoir un conseil sur ce qu'il faut faire en cas d'anorexie, comment soulager les symptômes des pathologies qui interfèrent avec l'ingestion et la digestion normales des aliments (comme par exemple les ulcérations buccales, le muguet buccal et la diarrhée) et comment garantir un apport énergétique adéquat [140].

Un soutien plus ciblé peut être nécessaire chez les enfants présentant une croissance faible (prise de poids insuffisante ou perte de poids), des difficultés d'alimentation (dues à un muguet buccal ou à une perte d'appétit) ou une malabsorption due à une diarrhée persistante. En cas de perte de poids survenant dans les suites d'une pathologie aiguë, il est important d'établir des priorités dans le soutien nutritionnel et les interventions à fournir, afin que l'enfant puisse retrouver un état nutritionnel satisfaisant et guérir de cette pathologie. Les pathologies communes doivent être prises en charge selon les lignes directrices de PCIME [191]. Le document *WHO Guidelines for an integrated approach to nutritional care of HIV-infected children (6 months–14 years)* fournit des informations sur les interventions nutritionnelles appropriées [140].

### **14.3.3 Couvrir les besoins en micronutriments chez l'enfant vivant avec le VIH**

La meilleure façon d'assurer un apport adéquat en micronutriments est de manger une alimentation équilibrée [175]. La personne qui prend en charge l'enfant doit recevoir un conseil sur le meilleur choix à faire parmi les aliments disponibles localement, et sur la manière de les préparer, pour garantir un apport maximum en micronutriments et équivalent à 1 AJR, par le biais d'une alimentation saine [140]. Il peut être utile de demander de l'aide à des programmes de soutien nutritionnel.

Quand il n'est pas possible d'obtenir un apport adéquat en micronutriments, il peut être nécessaire de fournir une supplémentation. Chez un enfant infecté par le VIH, une attention particulière doit être donnée à l'apport en micronutriments et à la recherche d'une carence possible en micronutriments en cas de croissance faible, d'infection opportuniste ou de diarrhée prolongée. Un enfant infecté par le VIH doit recevoir régulièrement une supplémentation en vitamine A et en zinc, suivant les recommandations de l'OMS. Les données actuelles ne permettent pas d'indiquer de formulation optimale des suppléments en micronutriments pour les enfants infectés par le VIH [175]. Il est urgent d'étudier l'efficacité et l'innocuité de très fortes doses de micronutriments chez l'enfant immunodéprimé et malnutri.

Une évaluation complète doit être faite chez tout enfant en cas de suspicion de carence en micronutriments. Du fait d'une interaction entre la réponse des protéines au cours de la phase aiguë et le métabolisme, le stockage et la séquestration des micronutriments, une carence en micronutriments peut être difficile à diagnostiquer chez les patients présentant une infection chronique ou aiguë : les taux sériques de certains micronutriments peuvent alors ne pas refléter la réalité [196-197]. Des précautions particulières doivent être observées lors de l'évaluation pour déterminer la présence ou l'absence d'une carence en micronutriments chez l'enfant infecté par le VIH, notamment au cours d'un épisode d'infection opportuniste.

#### **14.3.4 Prise en charge d'une malnutrition sévère chez l'enfant infecté par le VIH**

Une émaciation sévère est une forme fréquente de présentation clinique de l'infection à VIH chez l'enfant [172]. Tout enfant présentant une émaciation sévère est à risque de voir survenir différents problèmes pouvant mettre en jeu son pronostic vital ; un programme de récupération nutritionnelle approprié doit être mis en place de façon urgente. Du fait de la fréquence et de la sévérité des infections opportunistes, et notamment de la tuberculose, le risque de mortalité est plus élevé en cas de malnutrition sévère chez les enfants infectés par le VIH que chez ceux qui ne sont pas infectés. Ceux qui survivent après une période de récupération guérissent habituellement de la même façon que les enfants qui ne sont pas infectés [198, 199] ; ils doivent cependant commencer rapidement un TAR.

Que l'enfant soit infecté ou non, le traitement de la malnutrition sévère est identique [200]. Chez l'enfant qui n'est pas infecté, la période initiale de stabilisation des complications aiguës avec réalimentation prudente peut prendre 5 à 7 jours. Cette période peut être plus longue chez l'enfant infecté par le VIH du fait de l'action directe du VIH sur l'intestin, de la perte d'appétit ou de la présence d'infections opportunistes dont le diagnostic peut être difficile, notamment celui de la tuberculose. Chez l'enfant présentant une malnutrition sévère, le moment le plus opportun pour commencer un TAR n'est pour l'instant pas connu [201]. Les données de pharmacocinétique et les données sur l'efficacité et l'innocuité des ARV chez l'enfant malnutri ne sont actuellement pas suffisantes pour arrêter une position. Il est urgent que des recherches soient conduites sur le sujet. Chez l'enfant infecté par le VIH et présentant une malnutrition sévère, l'avis des experts est en faveur d'une stabilisation pour sortir de la phase aiguë de la malnutrition en suivant les directives nationales ou internationales, tout en préparant un début du TAR ; le TAR doit être commencé aussitôt que l'état clinique le permet, une fois la stabilisation obtenue [171, 172, 200].

Il faut rappeler que lorsque la malnutrition est endémique, un enfant infecté par le VIH peut devenir sévèrement malnutri en raison d'une alimentation inappropriée ou déséquilibrée. Dans ce genre de situation, il est difficile de différencier une malnutrition sévère due en premier lieu à l'infection à VIH d'une malnutrition due à d'autres causes, notamment à une insécurité alimentaire ou au manque de nourriture. Dans les situations où l'insécurité alimentaire et l'infection à VIH sont fréquentes, il faut

réaliser un test de dépistage chez tout enfant dont on ne sait s'il est infecté ou non par le VIH et envisager de commencer un TAR.

Il est indiqué de commencer immédiatement un TAR chez un enfant ou un nourrisson infecté par le VIH et présentant une malnutrition sévère inexplicée qui n'est pas due à une infection opportuniste non traitée, et qui ne répond pas au traitement habituel de la malnutrition (ex. infection à VIH de stade 4 de l'OMS).

#### **14.3.5 Éléments à prendre en considération concernant la nutrition chez un enfant recevant un TAR**

L'obtention d'une suppression virale et d'une reconstitution immunitaire sous TAR peut permettre d'arrêter la cassure de la courbe de poids et la perte de poids. Les enfants qui gagnent rapidement du poids sous TAR en recevant une alimentation adéquate doivent être sujets à une évaluation régulière, et les doses d'ARV doivent être ajustées si nécessaire ([voir annexe E](#)). Une nouvelle cassure de la courbe de poids ou le retour d'une malnutrition sévère qui n'est pas due à une alimentation insuffisante chez un enfant recevant un TAR peut indiquer un échec thérapeutique, la non-observance du traitement, ou la présence d'une infection opportuniste.

Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour déterminer si le TAR permet d'améliorer les carences en micronutriments ; il est nécessaire de mener des recherches supplémentaires dans ce domaine.

Les personnes s'occupant d'un enfant infecté par le VIH doivent recevoir un conseil sur les interactions alimentaires potentielles avec le TAR prescrit, et sur la manière de soulager les effets secondaires des médicaments sur le système digestif. Le conseil en matière de nutrition doit chercher à rendre les personnes aptes à fournir une alimentation équilibrée couvrant les besoins en énergie, en protéines et en micronutriments. Il doit aussi inclure une orientation vers les programmes alimentaires et une supplémentation en micronutriments pour corriger les carences éventuelles.

# 15. ASPECTS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION POUR LE TAR CHEZ L'ADOLESCENT

## 15.1 Principes

---

- Les changements physiques et psychologiques qui accompagnent l'adolescence ont des implications sur la fourniture d'un traitement et d'une prise en charge appropriés de l'infection à VIH.
- L'OMS recommande de baser le choix du schéma thérapeutique de TAR et la posologie sur la cotation de la maturation sexuelle des adolescents.
- L'utilisation de l'EFV ou de la NVP exige une attention clinique particulière chez l'adolescente.
- L'observance d'un traitement à long terme est particulièrement difficile chez les adolescents ; les informations et les systèmes de soutien fourni peuvent être plus efficaces s'ils sont adaptés aux aspects propres à ce groupe d'âge.

## 15.2 Contexte

---

Selon l'OMS, l'adolescence est la période qui va de l'âge de 10 à 19 ans au cours de laquelle les adolescents en bonne santé passent par des étapes bien connues de maturation physique, psychologique et sexuelle. Chez les adolescents infectés par le VIH, ces étapes ont des conséquences sur la fourniture d'un traitement et d'une prise en charge appropriés.

Les adolescents infectés par le VIH qui ont besoin d'un TAR se rangent en deux groupes distincts : les adolescents infectés de longue date par le VIH qui ont survécu à une infection à VIH autour de la naissance, et ceux infectés au cours de l'adolescence. Les adolescents infectés de longue date par le VIH ayant commencé de façon précoce un TAR dans l'enfance ont généralement derrière eux plusieurs années de contact avec les services sanitaires ; il est probable que ces adolescents ont reçu différents schémas thérapeutiques d'ARV. De plus, leurs parents sont souvent informés qu'ils sont infectés. Chez ces adolescents, les défis en termes de traitement et de prise en charge peuvent principalement concerner :

- les informer de leur séropositivité si cela n'a pas encore été fait par leurs parents
- un retard de développement
- la transition de la prise en charge pédiatrique vers la médecine adulte, notamment pour le choix adéquat du schéma thérapeutique de TAR
- l'observance du traitement [7].

Les adolescents infectés de longue date par le VIH sont souvent confrontés à des problèmes physiques majeurs. Ils peuvent connaître un retard de croissance et de développement, entraînant souvent une puberté tardive ; chez l'adolescente, les cycles menstruels peuvent être en retard ou irréguliers [202]. Le retard de croissance et/ou l'émaciation dus à la progression de l'infection à VIH, souvent exacerbés par la malnutrition, peuvent encore compliquer la prise de décision sur le choix des lignes directrices à suivre, à savoir s'il faut s'aligner sur les lignes directrices pour l'adulte ou celles destinées à l'enfant.

## 15.3 Schémas thérapeutiques et posologie

---

L'OMS recommande de baser le choix du schéma thérapeutique de TAR et la posologie pour l'adolescent sur l'évaluation de la maturation sexuelle (c'est-à-dire en fonction du stade de Tanner, annexe H) : les adolescents au stade de Tanner I, II ou III, doivent être considérés selon le schéma pédiatrique

et suivis avec une attention particulière du fait des changements hormonaux associés à la poussée de croissance par lesquels ils passent ; les adolescents au stade de Tanner IV ou V doivent être considérés comme des adultes, et les recommandations et aspects à prendre en considération pour l'adulte s'appliquent par conséquent à eux [203].

Pour choisir un schéma thérapeutique de TAR et déterminer la posologie de façon appropriée, il est cependant nécessaire d'aller au-delà de la seule considération du stade de maturité sexuelle. D'autres critères importants sont la simplification des schémas thérapeutiques et d'anticiper l'observance à long terme du traitement. L'utilisation de l'EFV et de la NVP chez l'adolescente est un aspect supplémentaire dont il faut tenir compte. L'EFV ne doit pas être utilisé ni chez l'adolescente qui risque de tomber enceinte (c'est-à-dire si elle est sexuellement active et n'utilise pas de contraception adéquate) ni au cours du premier trimestre de la grossesse. Bien que rares, les toxicités hépatiques symptomatiques et les rashes sévères associés à la NVP sont cependant plus fréquents chez la femme que chez l'homme, et se rencontrent plus volontiers chez celle n'ayant jamais reçu d'ARV et dont le nombre absolu de CD4 est encore relativement élevé (au-dessus de 250 cellules/mm<sup>3</sup>). La NVP est donc à utiliser avec précaution chez l'adolescente dont le nombre absolu de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm<sup>3</sup>, qui devra être sujet à un suivi rigoureux au cours des 12 premières semaines de traitement en incluant de préférence un suivi des enzymes hépatiques quand cela est possible. Lorsque l'utilisation de l'EFV et de la NVP est contre-indiquée chez l'adolescente dans les schémas thérapeutiques de première intention, il peut être alors indiqué de recourir à un schéma thérapeutique associant trois INTI.

## 15.4 L'observance chez les adolescents

---

L'observance d'un traitement à long terme est particulièrement difficile chez les adolescents. Outre le fait de fournir l'évaluation et le soutien habituels de l'observance ([voir chapitre 16](#)), les prestataires de santé doivent prendre en compte certains aspects propres aux adolescents qui peuvent compromettre l'observance optimale du TAR : l'idée qu'ont parfois les adolescents d'être immortels, leur désir d'indépendance, l'absence de partage de leur séropositivité et la stigmatisation. Les parents d'un adolescent qui a été infecté alors qu'il était nourrisson ou jeune enfant peuvent redouter de l'informer de son infection par le VIH de peur qu'il ne soit stigmatisé ou qu'il ne leur reproche sa séropositivité. Pourtant, sans cette connaissance, il est impossible aux adolescents de passer complètement par le processus de transition vers la médecine adulte. Pour l'adolescent qui est informé de sa séropositivité, il est difficile de partager son statut avec les autres personnes de son âge [204].

## 15.5 Récapitulatif

---

Pour l'ensemble de ces raisons, il est particulièrement important que les jeunes personnes [205] :

- soient informées quand elles sont infectées par le VIH
- soient sensibilisées sur leur maladie, son traitement et sur l'importance d'observer la prise en charge et le traitement du TAR
- aient confiance en leur capacité de parler du VIH avec les personnes qu'elles souhaitent informer de leur maladie
- bénéficient d'un système de soutien de façon à ce qu'elles sachent où obtenir aide et conseil quand cela est nécessaire.

## 16. OBSERVANCE DU TAR

### 16.1 Recommandation

---

1. L'observance du TAR doit être facilitée par l'utilisation de boîtes de médicaments/de calendriers/d'agendas, ou par tout moyen pouvant être utile.

*En raison de l'insuffisance des données disponibles, le groupe d'experts s'est trouvé dans l'incapacité de faire des recommandations fortes quant aux interventions spécifiques sur cette question.*

### 16.2 Principes

---

- La préparation à l'observance doit commencer le plus tôt possible, avant le début du TAR, mais sans retarder le début du TAR, ce qui pourrait faire courir à l'enfant le risque d'une progression de l'infection.
- L'observance doit être évaluée à chaque visite, occasion de traiter également les problèmes des parents, de la personne qui s'occupe de l'enfant et de l'enfant lui-même en vue de soutenir l'observance.
- Si des problèmes concernant l'observance sont identifiés, il faut intervenir de façon précoce avant de changer de traitement.
- Les programmes locaux doivent choisir les schémas thérapeutiques et les préparations les plus efficaces, qui sont les plus simples à administrer par les personnes qui s'occupent des enfants et des adolescents. Des formes galéniques adaptées aux besoins des enfants sont nécessaires pour faciliter l'observance.

### 16.3 Informations générales et données

---

Chez le nourrisson et l'enfant, l'observance est directement liée aux résultats cliniques et virologiques du TAR [206-208]. Des études sur l'observance des ARV chez le patient adulte dans des pays occidentaux ont suggéré que les niveaux les plus élevés d'observance aux ARV sont associés à de meilleures réponses virologiques et cliniques, et que les taux dépassant 95 % sont souhaitables pour maximiser les avantages du TAR. Dans les pays à revenu faible ou moyen, la recherche suggère que l'observance du TAR peut être associée à la structure familiale, à la situation socio-économique, au partage du statut et au traitement médicamenteux [208]. Il est crucial de chercher à maximiser l'observance afin à la fois de garantir la durabilité du schéma thérapeutique de première intention et de minimiser l'émergence de la résistance aux antirétroviraux. L'expérience a montré qu'il est parfois particulièrement difficile d'observer un traitement médicamenteux à prendre tous les jours, notamment sur de longues périodes [209]. Diverses approches pour soutenir et améliorer l'observance ont été étudiées et d'autres sont à l'essai. Le TAR devenant de plus en plus disponible pour les enfants des pays à revenu faible, il est important que l'observance soit aussi l'objet d'une attention soutenue dans ce type de situation. De plus, différents problèmes d'ordre programmatique peuvent faire obstacle à l'observance du traitement et nécessiter d'être résolus.

### 16.4 Les défis

---

Chez l'enfant, l'observance est un défi singulier en raison des facteurs renvoyant aux enfants, aux personnes qui s'occupent d'eux, aux médicaments et aux corrélations entre ces différents facteurs. Le nombre réduit de formes galéniques pédiatriques, le mauvais goût des médicaments, la grande quantité de médicaments à prendre sous forme solide ou liquide, les changements fréquents de posologie,

les restrictions alimentaires et les effets secondaires peuvent rendre difficile la prise des médicaments nécessaires. Chez l'enfant, la réussite du traitement exige l'engagement et l'implication d'une personne responsable qui s'occupe de lui. Ceci peut s'avérer particulièrement compliqué quand la famille est déstructurée du fait de conditions sanitaires et économiques défavorables. Les mères d'enfants infectés par le VIH sont très souvent elles-mêmes infectées par le VIH, leur mauvaise santé pouvant alors affecter la prise en charge optimale des enfants. Il est conseillé qu'une seconde personne (personne de secours) qui s'occupe de l'enfant infecté par le VIH soit impliquée dans la prise en charge de ce dernier et qu'elle soit bien informée. De plus, les personnes qui s'occupent d'un enfant s'inquiètent souvent du partage du statut sérologique avec les membres de la famille, les amis et les enseignants à l'école, limitant ainsi chez l'enfant ses options pour solliciter de l'aide. Enfin, comprendre comment les stades de développement de l'enfant influencent le niveau de coopération que cet enfant atteindra vis-à-vis de l'administration régulière des médicaments permet d'aider à planifier et à soutenir ce processus.

#### **16.4.1 Maximiser l'observance**

Des actions pour soutenir et maximiser l'observance doivent être entreprises avant le début du traitement [210]. Les premières étapes importantes consistent à élaborer un plan en vue de l'observance et à fournir des renseignements à l'enfant et aux personnes qui s'occupent de lui. Ces premiers renseignements pour le patient doivent comporter les informations de base sur le VIH et l'histoire naturelle de cette infection, les avantages et les effets secondaires des ARV, la manière dont il faut prendre les ARV et l'importance de ne manquer aucune dose. Si les ARV sont mélangés à de la nourriture ou dispersés dans de l'eau, il est important de consommer la totalité des aliments ou toute l'eau pour s'assurer de l'administration complète de la dose. Chez le jeune enfant en particulier, d'autres éléments peuvent s'avérer nécessaires, comme s'exercer à mesurer et à administrer des liquides avec les personnes qui s'occupent de l'enfant et entraîner l'enfant à avaler des comprimés. Lorsqu'ils choisissent des schémas thérapeutiques, les décideurs et les responsables de l'élaboration des programmes doivent prendre en considération les moyens de réduire au minimum le nombre de comprimés, le volume de liquide à prendre et la fréquence des prises. On choisira tant que faire se peut des schémas thérapeutiques où les restrictions alimentaires ne sont pas nécessaires, dont la posologie permet l'utilisation d'associations de médicaments en doses fixes, de plaquettes thermoformées (blister pack) ou d'autres formes galéniques convenant à l'enfant. La réussite de l'observance dépend encore des éléments suivants : intégrer les ARV au mode de vie de l'enfant (et/ou à celui de la personne qui s'occupe de l'enfant) ; harmoniser les schémas thérapeutiques d'antirétroviraux des enfants avec ceux des adultes dans une même famille, quand cela est possible et approprié ; préparer à la survenue d'effets indésirables habituels et non sévères.

L'observance au cours des premiers jours et des premières semaines de traitement peut être particulièrement importante pour le succès à long terme du schéma thérapeutique, en particulier pour certaines associations de TAR présentant un risque élevé de développement de résistance. Quand l'enfant arrête (intentionnellement ou sans le vouloir) les médicaments antirétroviraux d'un schéma thérapeutique de première intention, il faut garder à l'esprit que les INNTI ont une demi-vie plus longue (allant de plusieurs jours à plusieurs semaines) que les INTI entrant dans la composition du schéma thérapeutique. Par conséquent, l'interruption soudaine du traitement de première intention peut s'accompagner d'une présence persistante d'INNTI à des niveaux infra-thérapeutiques pouvant aboutir au développement prématuré d'une résistance aux INNTI. Quand le schéma thérapeutique de première intention est à base d'INNTI/INTI, il est donc particulièrement important de rappeler la nécessité de ne pas interrompre la prise de tous les ARV. Un approvisionnement ininterrompu d'ARV est fondamental, à la fois dans l'infrastructure de santé et au sein du foyer.

L'évaluation et le soutien continus de l'observance sont les piliers sur lesquels repose une approche plus anticipative du TAR. L'évaluation de l'observance doit être une préoccupation pour tout prestataire de soins participant à la prise en charge des nourrissons et des enfants. Elle doit être réalisée à chaque visite au centre de santé pour identifier les enfants et les personnes qui s'occupent d'eux qui requièrent un soutien plus important pour atteindre une meilleure observance.

### 16.4.2 Mesure et évaluation

Chez l'enfant, la mesure de l'observance peut être particulièrement difficile. Les méthodes quantitatives sont les plus fréquemment employées ; il est alors demandé aux enfants et aux personnes qui s'occupent d'eux combien de doses de médicaments ont été manquées au cours des derniers 3, 7 ou 30 jours. Les enfants et les personnes qui s'occupent d'eux connaissent la désirabilité sociale de rapporter une observance parfaite ; les réponses ne reflètent donc pas nécessairement l'observance véritable du traitement. Des renseignements précieux sur l'observance peuvent être obtenus à partir de l'examen des registres des pharmacies et du décompte des comprimés. La mesure de la charge virale peut être utilisée pour évaluer l'observance des médicaments, mais elle est à ce jour rarement disponible en situation de ressources limitées.

Les évaluations qualitatives de l'observance peuvent être plus efficaces pour identifier les obstacles à une prise optimale des médicaments. Ces évaluations peuvent cependant s'avérer plus difficiles et prendre davantage de temps aux prestataires de soins de santé et aux enfants et/ou aux personnes qui s'occupent d'eux. Ces évaluations cherchent à obtenir une description des facteurs pouvant faire obstacle à l'observance ou des problèmes rencontrés. De plus, il peut être difficile d'évaluer l'observance lorsque les comptes-rendus divergent entre l'enfant et la personne qui s'occupe de lui ou lorsque la personne qui accompagne l'enfant à la consultation n'est pas la personne responsable de superviser l'administration du TAR et ne peut donc fournir que des informations incomplètes sur le sujet [211].

### 16.4.3 Soutien continu

En plus de l'évaluation de l'observance, le soutien continu à l'observance est une composante vitale de la réussite du traitement [207]. L'utilisation de certains outils pratiques peut s'avérer utile, comme des calendriers, des boîtes de médicaments, des présentations sous plaquettes thermoformées (blister pack) et des seringues étiquetées. Le traitement sous surveillance directe (en anglais *Directly observed therapy* ou *DOT*) et l'utilisation de compagnons ou de partenaires de traitement ont parfois été utilisés avec un certain succès, mais les études de ces stratégies dans les populations pédiatriques sont limitées. Un soutien de la communauté et un soutien psychologique peuvent être essentiels pour les personnes qui s'occupent des enfants autant que pour les enfants eux-mêmes, et les mères de jeunes enfants sous TAR peuvent tirer des bénéfices notoires d'une participation à un groupe de soutien par les pairs. L'observance peut évoluer avec le temps : des familles peuvent connaître des périodes d'excellente observance et d'autres où elle est insuffisante, souvent parce que les circonstances de la vie évoluent. L'observance peut aussi pâtir du fait que l'enfant réponde bien au traitement, que sa santé s'améliore et que l'on ressent moins la nécessité qu'il prenne chaque jour ses médicaments.



## 16.5 Les problèmes d'ordre programmatique

---

Des problèmes d'ordre programmatique peuvent aussi influencer sur l'observance chez les enfants ; ces problèmes doivent être pris en compte lors de l'extension des programmes visant à fournir un TAR pédiatrique. Il faut anticiper les problèmes d'observance chez les enfants, les personnes qui s'occupent d'eux et les adolescents (en particulier chez ceux dont la prise en charge est en cours de transition) ; ils se rencontrent à chaque niveau de soins du système de santé impliqué dans la fourniture du TAR. L'accès continu à une offre gratuite d'ARV et le développement de systèmes fiables de gestion de la prévision, des achats et des approvisionnements sont des éléments indispensables des programmes de traitement pédiatrique. Actuellement, l'offre réduite de formes galéniques adaptées aux enfants constitue un obstacle important à une observance optimale. La conception de formes galéniques appropriées à usage pédiatrique est vivement encouragée.

# 17. STRATÉGIES EN CAS D'ÉCHEC DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES DE DEUXIÈME INTENTION

## 17.1 Principes

---

- En cas d'échec thérapeutique d'un traitement de deuxième intention, il faut réfléchir à des stratégies qui comparent les avantages et les risques chez l'enfant.
- Pour les enfants plus âgés qui disposent d'options thérapeutiques plus nombreuses, il peut être possible d'élaborer un schéma thérapeutique d'ARV de troisième intention incluant de nouveaux médicaments utilisés pour le traitement chez l'adulte, tels que le darunavir et le raltégravir.
- Les enfants en échec sous schéma thérapeutique de deuxième intention doivent continuer à recevoir un schéma thérapeutique qu'ils tolèrent.
- Quand l'arrêt du TAR doit être envisagé, il faut continuer à prévenir les maladies opportunistes, soulager les symptômes et prendre en charge la douleur.

## 17.2 Informations générales

---

Chez l'enfant qui a reçu de nombreux schémas thérapeutiques d'ARV, les multi-résistances sont un problème croissant. Les données sur lesquelles baser des recommandations quant aux options de traitement sont trop peu nombreuses. L'objectif du traitement doit être de préserver les valeurs de CD4,<sup>i</sup> de réduire les réactions indésirables et d'améliorer la prévention des infections opportunistes. Si l'enfant est au stade terminal de l'infection à VIH et qu'aucun autre ARV approprié n'est disponible, il peut être envisageable d'arrêter le TAR et de faire un traitement de confort en traitant sur la base des symptômes observés.

## 17.3 Aspects à prendre en considération pour l'utilisation de schémas thérapeutiques de sauvetage

---

Pour ce type de traitements, un certain nombre d'approches ont été envisagées dans le cadre d'essais cliniques; dans ces essais, les patients étaient majoritairement des adultes et le suivi de la charge virale était possible. Ces approches ont porté sur l'ajout ou la substitution des nouveaux médicaments (tels que l'enfuvirtide [ou T-20]), le traitement antirétroviral très hautement actif (TAHA; association de cinq ARV ou plus, y compris deux IP ou plus), la réutilisation stratégique des ARV, les interruptions thérapeutiques programmées (ITP), et la poursuite du traitement en cours en attendant que de nouveaux médicaments soient disponibles. Une analyse de 13 cohortes de patients adultes infectés par le VIH a montré que, en cas d'échec virologique dans trois classes d'ARV, le but premier consiste à atteindre et à conserver chez le patient un nombre absolu de CD4 au-dessus de 200 cellules/mm<sup>3</sup>. Les schémas thérapeutiques de traitement permettant une suppression de la charge virale au-dessous de 10 000 copies/ml peuvent permettre une meilleure stabilisation du nombre de CD4 [212]. Des avantages sur le plan immunologique et clinique ont été signalés même chez les patients dont la réponse virologique n'est que partielle ou qui présentent un rebond virologique, vraisemblablement du fait d'une baisse de la valeur d'adaptation (*fitness*) du virus attribuable à la présence de multiples mutations de résistance. Des études menées chez l'adulte suggèrent un avantage thérapeutique au traitement à base d'INTI en cas de résistance du VIH aux médicaments [130, 132, 213-217]. Dans ce type de situations, les décisions concernant le traitement sont complexes et exigent au minimum une consultation avec un spécialiste de l'infection à VIH.

---

(i) Conserver une charge virale faible peut faire partie des stratégies, à condition que le suivi de la charge virale soit disponible.

## 17.4 Aspects à prendre en considération pour les soins palliatifs et l'arrêt du TAR

---

Il faut continuer à prévenir les infections opportunistes, à soulager les symptômes et à prendre en charge la douleur, même s'il faut envisager l'option de l'arrêt du TAR. Chez le nourrisson et l'enfant, les symptômes et la douleur sont une cause importante de gêne et de mauvaise qualité de vie au cours de l'infection à VIH. Il est possible de prévenir, traiter et contrôler un grand nombre de ces symptômes avec des médicaments et des traitements élémentaires. Les méthodes non médicamenteuses constituent un autre moyen important pour aider à soulager les symptômes. Il faut continuer autant que possible à rechercher les causes des symptômes et des douleurs, sans nuire à la qualité de vie de l'enfant et dans les limites des ressources disponibles. Il faut si possible anticiper et prévenir les symptômes et la douleur qui leur est associée.

En situation de ressources limitées, la prise en charge de la maladie en phase terminale chez l'enfant représente un défi majeur. Sur les soins planifiés en phase terminale, il existe en effet peu de modèles institutionnels et basés sur la communauté qui soient reproductibles [218]. En fin de vie, les symptômes à traiter sont habituellement plus nombreux, et l'enfant peut avoir besoin de prendre plusieurs médicaments pour contrôler et traiter toutes sortes de symptômes et de pathologies. La préparation des soins en phase terminale chez l'enfant et sa famille est un processus à long terme et exige une continuité des soins et l'établissement de liens entre les différents prestataires de soins et les différents services.

Pour une planification efficace à long terme, les facteurs essentiels sont : l'implication précoce et active des parents, des responsables et des personnes qui s'occupent des enfants ; une communication précoce et active avec ces personnes ainsi que leur soutien continu ; des structures de soutien au niveau de la communauté ; une infrastructure de santé fonctionnelle ; des ressources humaines bien informées ; et l'accès aux médicaments et fournitures indispensables. Souvent, les enfants en phase terminale de la maladie sont traités dans des services dévolus à la prise en charge des pathologies à stade aigu, ce qui n'est pas approprié à leurs besoins. Dans les situations où les ressources sont limitées, il existe peu de services d'hospitalisation spécialisés dans les soins en phase terminale ; les soins à domicile sont habituellement privilégiés. Si un enfant est au stade terminal de l'infection à VIH, sa famille doit être impliquée dans les décisions concernant l'endroit le plus adéquat pour les soins et l'endroit à privilégier pour son décès.

#### Encadré 14 : Exemples de soutien aux soins palliatifs et de programmes de soins palliatifs

##### **Organisation mondiale de la Santé**

*A community health approach to palliative care for HIV/AIDS and cancer patients in sub-Saharan Africa.* Département VIH/sida, OMS, 2004

Programmes au Botswana, en Éthiopie, en République-Unie de Tanzanie, en Ouganda, au Zimbabwe (documents en anglais)

[http://www.who.int/hiv/pub/prev\\_care/palliativecare/en](http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/palliativecare/en)

Pain and Palliative Care Communication Programme de l'OMS

<https://whocancerpain.bcg.wisc.edu/?q=node/75>

Ressources cliniques pour les soins palliatifs du VIH/sida dans les pays aux ressources limitées

##### **International Children's Palliative Care Network (ICPCN)**

<http://www.icpcn.org.uk>

##### **Foundation for Hospices in sub-Saharan Africa**

<http://www.fhssa.org>

*Guide clinique pour les soins palliatifs et de soutien pour le VIH/sida en Afrique subsaharienne*, 2006.

<http://www.fhssa.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3359>

##### **African Palliative Care Association**

<http://www.apca.org.ug>

##### **Hospice Palliative Care Association of South Africa**

<http://www.hospicepalliativecaresa.co.za>

##### **Diana, Princess of Wales Memorial Fund**

<http://www.theworkcontinues.org>

##### **Palliative Care Initiative de l'Open Society Institute (OSI)**

<http://www.soros.org/initiatives/health/focus/ipci>

## 18. RÉSISTANCE DU VIH AUX ANTIRÉTROVIRAUX

### 18.1 Principes

---

- Les enfants infectés par le VIH peuvent développer une résistance du VIH aux antirétroviraux (R-ARV) parce qu'ils sont sous TAR ou par le biais d'une exposition aux ARV et au TAR pris par la mère ou le nourrisson à des fins de PTME.
- L'OMS ne recommande pas d'effectuer pour chaque patient, dans le cadre de sa prise en charge, un dépistage systématique de la résistance du VIH aux ARV lorsque les autres tests biologiques de base ne sont pas disponibles (ex. la mesure des CD4 ou de la charge virale du VIH).
- Les pays sont encouragés à mettre en œuvre des stratégies pour réduire au minimum le développement et la progression de la R-ARV en sélectionnant des associations d'ARV appropriées, en garantissant une fourniture et une qualité fiables des ARV, et en apportant un soutien approprié sur le plan culturel pour l'observance du traitement.
- Il est recommandé de faire la surveillance et le suivi de la R-ARV au niveau du pays pour les populations pédiatriques. Il est recommandé d'utiliser des indicateurs d'alerte précoce (IAP) de R-ARV dans les sites de TAR pour les facteurs qui peuvent être associés à l'émergence évitable de R-ARV.

### 18.2 Résistance du VIH aux antirétroviraux chez le nourrisson et l'enfant

---

Chez le nourrisson et l'enfant, la résistance du VIH aux ARV peut résulter soit d'une souche résistante aux ARV transmise par la mère [219-222], soit d'une souche résistante aux ARV qui se développe suite à l'administration d'un TAR pédiatrique, ou suite aux ARV pris par la mère ou le nourrisson à des fins de PTME, ou encore suite au TAR pris par la mère. Si la mère reçoit une prophylaxie ou un TAR pendant la grossesse et au moment de l'accouchement, et si le nourrisson reçoit une prophylaxie à la naissance et pendant la période post-partum, le risque de transmission de l'infection à VIH-1 de la mère au nourrisson est réduit de 35 % environ à de 2 % à 20 % environ. L'efficacité de la PTME dépend du schéma prophylactique d'ARV utilisé, ainsi que de la durée et de l'observance du traitement. Il est nécessaire de prolonger la prophylaxie d'ARV chez la mère ou chez l'enfant, ou de poursuivre le TAR maternel, afin de minimiser la transmission par le biais de l'allaitement au sein quand il s'agit de la stratégie d'alimentation du nourrisson qui a été choisie [20, 102, 223, 224].

Le développement de R-ARV chez l'enfant sous TAR est habituellement lié à une mauvaise observance, à l'utilisation de schémas thérapeutiques de qualité insuffisante ou à des problèmes de pharmacocinétique d'absorption des ARV [225-227]. Tous ces facteurs conduisent à des niveaux infra-thérapeutiques des médicaments et au rebond de la virémie avec un virus résistant.

L'OMS ne recommande pas d'effectuer pour chaque patient, dans le cadre de sa prise en charge, un dépistage systématique de la résistance du VIH aux antirétroviraux lorsque les autres tests biologiques de base ne sont pas disponibles (ex. la mesure des CD4 ou de la charge virale du VIH).

### 18.3 Minimiser l'émergence de la résistance du VIH aux antirétroviraux

---

L'émergence de la résistance du VIH aux antirétroviraux est une préoccupation croissante dans les pays où le TAR et la prophylaxie par ARV sont largement utilisés et que la R-ARV est un frein à la réussite à long terme du traitement chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Minimiser l'émergence et la transmission de R-ARV est dès lors indispensable pour garantir l'efficacité des ARV, dont l'offre est souvent limitée dans de nombreux pays. De même que chez l'adulte, l'optimisation de l'observance et

l'adhésion à des protocoles standardisés d'utilisation des ARV pour la prophylaxie et le traitement sont capitales pour minimiser la R-ARV. Pour le traitement de l'enfant, les problèmes spécifiques à prendre en compte sont : le changement nécessaire de posologie et de formulation quand l'enfant passe d'un seuil de poids ou d'âge à un autre ainsi que l'offre insuffisante de formes galéniques d'ARV appropriées à usage pédiatrique. Pour éviter l'émergence néfaste de R-ARV suite à l'arrêt d'ARV du fait de toxicité, il peut être nécessaire de ne pas arrêter tous les ARV en même temps.

Les pays sont encouragés à concevoir et à mettre en œuvre des stratégies pour minimiser le développement et la progression de la R-ARV en sélectionnant des associations d'ARV appropriées, en garantissant une fourniture et une qualité fiables des ARV, et en apportant pour l'observance un soutien approprié. De plus, la surveillance et le suivi de la R-ARV dans les populations pédiatriques sont recommandés dans le cadre du suivi général de l'efficacité des programmes de TAR. Ces enquêtes constituent un outil important de santé publique pour aider aux efforts d'extension du TAR au niveau du pays, de la région et dans le monde, et pour guider les programmes sur les tendances des profils de résistance aux ARV de façon à permettre au moment opportun une modification des politiques en cours afin de minimiser l'impact de la résistance.

Le Réseau mondial sur la pharmacorésistance du VIH (HIVResNet) est un groupe d'experts internationaux sur la R-ARV qui conseille l'OMS. Il a élaboré un ensemble de mesures essentielles pour la prévention et la stratégie d'évaluation de la R-ARV au niveau national et mondial qui vient en complément des plans pour la mise en œuvre de l'extension du TAR [228].<sup>ii</sup> L'OMS complète cette stratégie par des approches qui visent plus spécifiquement les populations pédiatriques. Les principaux éléments de cette stratégie sont les suivants :

- Évaluation régulière des IAP de R-ARV dans les sites de TAR pédiatriques ([voir tableau 23](#)) ;
- Enquêtes pour surveiller 12 mois après le début du TAR, dans des sites sentinelles de traitement ARV, la résistance du VIH aux ARV et les facteurs associés dans des cohortes d'enfants sous traitement ; et
- Surveillance de la résistance du VIH-1 aux ARV avant de commencer le traitement chez les nourrissons dont le diagnostic d'infection par le VIH a récemment été posé.

## 18.4 Suivi des indicateurs d'alerte précoce de résistance du VIH aux antirétroviraux (IAP de R-ARV)

Les IAP de R-ARV dans les sites de TAR sont des facteurs qui peuvent être associés à l'émergence de R-ARV. Si ces indicateurs sont pris en compte sur le site de TAR ou au niveau du programme ([voir <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/fr/index.html>](http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/fr/index.html) pour obtenir de la documentation et des outils actualisés), ils peuvent prévenir le développement de R-ARV. La mise en place d'un système de suivi des IAP de R-ARV permet aux programmes de TAR d'évaluer jusqu'à quel point une prévention optimale de la R-ARV a pu être mise en place.

L'OMS recommande que les pays fassent le suivi des IAP pour lesquels des informations sont déjà disponibles à partir des données recueillies habituellement dans les sites. Six IAP (plus deux indicateurs optionnels) sont recommandés par l'OMS.

(ii) La stratégie OMS/HIVResNet concernant la R-ARV dans les populations pédiatriques est en cours d'élaboration sous la coordination de l'OMS et en collaboration avec le HIVResNet.

**Tableau 23 : Indicateurs d'alerte précoce de résistance du VIH aux antirétroviraux de l'OMS**

|  |   |
|--|---|
| <b>IAP 1</b><br><b>Habitudes de prescription de TAR</b>                              | Pourcentage de patients pédiatriques <i>commençant un TAR sur le site</i> et à qui a été initialement prescrit, ou dont les personnes qui s'occupent d'eux retirent à la pharmacie, un <i>schéma thérapeutique de TAR de première intention approprié</i><br>Objectif : 100 % |
| <b>IAP 2</b><br><b>Perdus de vue</b>   | Pourcentage d'enfants commençant un TAR qui ont été perdus de vue dans les 12 mois suivant le début du TAR<br>Objectif $\leq 20$ %  |
| <b>IAP 3</b><br><b>Taux de rétention des patients sous TAR de première intention</b> | Pourcentage de patients pédiatriques commençant un TAR sur le site qui prennent toujours un schéma thérapeutique de TAR approprié 12 mois plus tard<br>Objectif $\geq 70$ %   |
| <b>IAP 4</b><br><b>Retrait à temps des médicaments</b>                               | Pourcentage d'enfants dont les personnes qui s'occupent d'eux ont retiré à temps tous les ARV prescrits<br>Objectif $\geq 90$ %   |
| <b>IAP 5</b><br><b>Respect des rendez-vous pour les consultations de TAR</b>         | Pourcentage d'enfants qui ont honoré dans les délais tous leurs rendez-vous de consultation<br>Objectif $\geq 80$ %   |
| <b>IAP 6</b><br><b>Pénuries et ruptures de stock d'ARV</b>                           | Pourcentage de mois pendant lesquels il n'y a eu aucune rupture de stock d'ARV pédiatriques au cours d'une période désignée de 12 mois<br>Objectif $\geq 100$ %   |

Dans un pays, les IAP doivent être suivis dans tous les sites de TAR ; quand cela n'est pas faisable, ils doivent être suivis dans un échantillon représentatif de sites de TAR. Faire en sorte que les performances mesurées par ces indicateurs soient les meilleures possibles aidera à réduire au minimum l'émergence des cas de résistance du VIH aux antirétroviraux qui peuvent être évités. Pour les sites qui n'atteignent pas un ou plusieurs objectifs des IAP, il peut être nécessaire d'améliorer leurs ressources, la formation du personnel, ou de mieux examiner le genre d'aide qu'il leur serait bénéfique. On peut aussi tirer des leçons des sites qui atteignent et dépassent les objectifs pour en faire profiter ceux dont le fonctionnement n'est pas aussi performant.

## **18.5 Surveillance de l'émergence de la transmission de R-ARV chez le nourrisson et l'enfant sous TAR**

Dans les pays à revenu élevé, l'utilisation du TAR a été très nettement associée au développement de R-ARV [229]. Le VIH est un rétrovirus qui se caractérise par une réplication très rapide, par un taux de mutation élevé en présence de la pression sélective des ARV, par la possibilité qu'il a de se recombiner, et par le fait que son traitement doit être pris pendant toute la vie [230]. En raison de ces caractéristiques, un certain degré de R-ARV est attendu chez les personnes sous traitement, même si des schémas thérapeutiques d'ARV appropriés sont fournis et que l'observance du traitement est optimale [229]. Une approche basée sur la population en vue de l'extension du TAR exige de même une stratégie

basée sur la population pour évaluer et prévenir l'émergence de R-ARV, en suivant une approche épidémiologique pour évaluer les programmes de TAR. L'OMS a conçu un protocole générique de suivi pour surveiller l'émergence de R-ARV et pour surveiller les facteurs programmatiques associés dans des cohortes d'enfants infectés par le VIH et commençant un TAR de première intention. Les enquêtes sont conçues pour être mises en œuvre après un cycle de roulement de trois ans dans des sites sentinelles de TAR qui offrent un traitement aux enfants. Elles permettent d'identifier des facteurs programmatiques associés à l'émergence de R-ARV, lesquels peuvent être ajustés pour optimiser la prise en charge des patients et minimiser l'émergence de résistance du VIH aux ARV quand celle-ci peut être évitée. Le protocole pédiatrique pour les enquêtes de suivi est basé sur le protocole de suivi de la R-ARV chez l'adulte [231]; une étude pilote est actuellement menée au Mozambique. Le protocole pédiatrique final sera actualisé en fonction des données issues de l'étude pilote.

## **18.6 Surveillance de la R-ARV chez le nourrisson récemment infecté n'ayant jamais reçu de traitement**

---

L'utilisation d'ARV à des fins de PTME a eu un effet indésirable: le développement de résistance aux ARV chez le petit nombre de nourrissons infectés. L'administration d'un ARV ou plus, surtout quand un INNTI est administré seul, peut conduire au développement d'une résistance aux ARV chez le nourrisson dans l'éventualité où l'infection à VIH est transmise.

Depuis 2006, il est recommandé d'utiliser des schémas prophylactiques associant plusieurs ARV pour la PTME. Toutefois, de nombreux pays continuent de fournir de la névirapine en dose unique (NVP-du); or la NVP-du est associée au développement de résistance aux INNTI à la fois chez les mères infectées par le VIH et les nourrissons qui deviennent infectés. Dans des études relativement de petite taille (9 à 80 nourrissons), il a été montré que le petit nombre de nourrissons infectés et ayant été exposés à de la NVP seule avant l'accouchement, per-partum ou post-partum, ont développé une résistance aux INNTI à des taux variant de 38 % à 92 % [221, 232-236]. Les schémas prophylactiques maternels contenant deux ARV ou plus ne sont pas seulement plus efficaces pour la prévention de la transmission mais entraînent probablement moins fréquemment une R-ARV chez la mère, et chez le nourrisson en cas de transmission. Peu de projets de recherche ont évalué la prévalence de la résistance aux antirétroviraux chez les nourrissons avec différents schémas prophylactiques de PTME administrés chez les mères et les nourrissons. Il a été montré que le très petit nombre de nourrissons infectés et ayant été exposés à des associations de NVP et d'INTI (un ou plus) ont développé une résistance à des taux variant de 13 % à 57 % [232, 237, 238-241], ou à des taux plus faibles (entre 13 % et 14 %) selon deux autres études de petite taille (respectivement de 7 et 8 nourrissons) chez les nourrissons recevant deux INTI: AZT/3TC [239].

Cependant, il n'a pas encore été conçu de système de surveillance à l'échelle nationale pour évaluer l'association entre PTME et R-ARV chez les nourrissons, principalement en raison du coût et des difficultés de prélèvement des échantillons et de réalisation de tests de résistance. Du fait que les méthodes utilisant les gouttes de sang séché pour le nourrisson sont de plus en plus largement utilisées, de nombreux laboratoires ont stocké des gouttes de sang aux fins d'assurance qualité. Celles-ci peuvent être utilisées pour le dépistage de la résistance aux antirétroviraux. Cela représente une précieuse opportunité pour évaluer la résistance de façon systématique chez les nourrissons dont l'infection par le VIH est récente, et peut fournir des renseignements de première importance pour aider à sélectionner de façon optimale un schéma thérapeutique de TAR. Un grand nombre d'études



a déjà procédé avec succès à une amplification et à un génotypage de la R-ARV à partir de gouttes de sang séché.

Dans le cadre du travail réalisé pour la surveillance de la R-ARV au niveau du pays, l'OMS prévoit d'évaluer l'utilisation des gouttes de sang séché stockées afin de déterminer la R-ARV initiale parmi les nourrissons chez qui le diagnostic d'infection a été posé.

L'objectif de la surveillance de la R-ARV chez les nourrissons récemment infectés et n'ayant jamais reçu de traitement consiste à évaluer l'étendue de la R-ARV dans des zones géographiques spécifiques où l'offre de TAR et d'ARV pris par la mère ou le nourrisson aux fins de PTME a été largement disponible depuis au moins trois ans pour les mères et les nourrissons remplissant les critères pour recevoir un TAR ou une prophylaxie par ARV. Les résultats de l'enquête aideront à guider les décideurs politiques sur la probable efficacité future des schémas pédiatriques de TAR déjà disponibles ou à venir.

Des informations supplémentaires peuvent être obtenues auprès du programme de R-ARV de l'OMS sur <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/fr/index.html>.

# ANNEX A: MEMBERS OF THE TECHNICAL REFERENCE GROUP ON PAEDIATRIC HIV CARE AND TREATMENT

**Elaine Abrams**

Columbia University  
Mailman School of Public  
Health  
New York, USA  
(Clinical/Research/Epi)

**Gabriel Anabwani**

Baylor/Botswana Centre  
BOTSWANA  
(Clinical/Paed Programme  
Scale-up)

**Nour Elhouda Ata Alla**

University of Juba  
Khartoum, SUDAN  
(Clinical/Public Health)

**Suna Balkan**

Médecins Sans Frontières  
Medical Department  
Paris, FRANCE  
(Clinical/Programme)

**Maggie Brewinski**

PEPFAR PMTCT and Pediatric  
HIV  
USAID Office of HIV/AIDS  
Washington, DC, USA  
(Programme)

**Mutsawashe Filda Bwaku-  
ra-Dangarembizi**

Department of Pediatrics &  
Child Health  
University of Zimbabwe  
Medical School  
Harare, ZIMBABWE  
(Clinical/Public Health)

**Edmund Capparelli**

Pediatric Pharmacology  
Research Unit  
University of California  
San Diego, USA  
(Pharmacology/Research)

**Mark Cotton**

Children's Hospital  
Stellenbosch University  
Tygerberg SOUTH AFRICA  
(Clinical/Research)

**Francois Dabis**

INSERM  
Université Victor Ségalen  
Bordeaux 2  
Bordeaux, FRANCE  
(Epi/Research)

**Mary Ann Davies**

Infectious Diseases Epidemio-  
logy Unit  
School of Public Health and  
Family Medicine  
University of Cape Town  
SOUTH AFRICA  
(Clinical/Epi)

**N. Dlamini**

National Department of Health  
Pretoria, SOUTH AFRICA  
(Public Health)

**Brian Eley**

Red Cross Children's Hospital  
Department of Pediatrics  
Cape Town, SOUTH AFRICA  
(Clinical/Research)

**Robert Ferris**

USAID, HIV/AIDS  
Bureau of Global Health  
Washington, DC, USA  
(Programme)

**Shaffiq Essajee**

Director of Clinical Operations  
Clinton Health Access Initiative  
New York, USA  
(Clinical/Programme)

**Diana Gibb**

HIV Division, Medical Re-  
search Council  
MRC Clinical Trials Unit  
London, UK  
(Clinical/Epi/Research)

**Carlo Giaquinto**

Dipartimento di Pediatria  
Padova, ITALY  
(Clinical/Epi/Research)

**Alice Zoungrana-Kabore**

Pédiatre, Point Focal ANECCA  
Ouagadougou, BURKINA  
FASO  
(Clinical/Public Health)

**Israel Kalyesubula**

Mekerere University  
Kampala, UGANDA  
(Clinical/Research)

**Peter N. Kazembe**

Baylor College of Medicine  
Children's Clinical Centre of  
Excellence  
Lilongwe, MALAWI  
(Clinical/Research)

**Adeodata Kekitiinwa**

Mulago Hospital  
Kampala, UGANDA  
(Clinical/Research)

**Valeriane Leroy**

INSERM  
Université Victor Ségalen  
Bordeaux 2  
Bordeaux, FRANCE  
(Epi/Research)

**Mary Lou Lindgren**

Center for Diseases Control &  
Prevention  
Care and Treatment Branch  
Global AIDS Program (GAP)  
Atlanta, Georgia, USA  
(Programme)

**Rakesh Lodha**

Department of Pediatrics,  
All India Institute of Medical  
Sciences  
New Delhi, INDIA  
(Clinical/Epi/Research)

**Chewe Luo**

HIV and Health  
UNICEF  
New York, USA  
(Programme)

**Augustine Massawe**

Muhimbili Medical Centre  
Dar es Salaam, UNITED  
REP. TANZANIA  
(Clinical/Public Health)

**Lynne Mofenson**

Eunice Kennedy Shriver  
National Institute of Child  
Health and Human Develop-  
ment  
National Institutes of Health  
Rockville, MD, USA  
(Clinical/Epi/Research)

**Anthony Mutiti**

Kitwe Central Hospital  
Kitwe, Zambia  
(Clinical/Programme)

**Ruth Nduati**

Department of Pediatrics  
University of Nairobi  
Nairobi, KENYA  
(Clinical/Research)

**Martina Penazzato**

Paediatric Infectious Diseases  
Unit  
Padova, ITALY  
and Consultant, WHO  
Department of HIV/ATC  
(Clinical/Methodologist)

**Jorge Pinto**

Federal University of Minas  
Gerais  
Belo Horizonte, BRAZIL  
(Research/Epi)

**Emilia Rivadeneira**

Center for Diseases Control &  
Prevention  
Care and Treatment Branch  
Global AIDS Program (GAP)  
Atlanta, Georgia, USA  
(Epi/Programme)

**George Rutherford**

University of California, San  
Francisco  
Institute for Global Health  
San Francisco, USA  
(Methodologist)

**Myrto Schaefer**

Project Unit  
MSF Australia  
Broadway, AUSTRALIA  
(Clinical/Programme)

**Sara N. Stulac**

Partners in Health-Rwanda  
Rwinkwavu Hospital  
Kigali, RWANDA  
(Public Health/Research)

**Denis Tindyebwa,**

Elizabeth Glaser Pediatric  
AIDS Foundation  
Dar es Salaam, TANZANIA  
(Clinical/Research)

**Paula Vaz**

Ministry of Health  
Allende- Maputo, MOZAM-  
BIQUE  
(Public Health/Research)

**Ung Vibol**

National Paediatric Hospital  
Phnom Penh, CAMBODIA  
(Clinical/Public Health)

**Steve Welsch**

Consultant Paediatrician  
Birmingham Heartlands  
Hospital  
Birmingham UK  
(Clinical/Epi)

**Catherine M. Wilfert**

Elizabeth Glaser Pediatric  
AIDS Foundation (EGPAF)  
Chapel Hill, NC, USA  
(Research/Programme)

**Juana Willumsen**

Divonne-les-Bains, France  
and Consultant, WHO/HIV/  
ATC  
(Nutritionist/Public Health)

**Zhao Yan**

National Center for AIDS/STD  
Control  
and Prevention, China  
Beijing, CHINA  
(Clinical/Programme)

### **Members of the Paediatric ARV Working Group (PAWG)**

Elaine Abrams, Nour El Hoda Ata Alla, Edmund Caparelli, Diana Clarke, Siobhan Crowley, Mut-sawashe Dangarembizi, Brian Eley, Shaffiq Essajee, Robert Gass, Carlo Giaquinto, Diane Gibb, Peter Humblet, Alice Zoungrana-Kaboré, Addeodata Kekitiinwa, Mark Kline, Rakesh Lodha, Chewe Lou, Tammy Meyers, Mark Mirochnick, Lynne Mofenson, Veronica Mulenga, Mark Myatt, Tony Nunn, Atieno Ojoo, Lulu Oguda, Brian Pazvakavambwa, Martina Penazzato, Eloan Pinhiero, Jorge Pinto, Emilia Rivadneira, Myrto Schaefer, Paula Vaz.

### **TRG subgroups:**

- Preparation of evidence summaries: Elaine Abrams, Mark Cotton, Diane Gibb and Lynne Mofenson.
- Identification of questions for review: Elaine Abrams, Mark Cotton, Bob Ferris, Carlo Giaquinto, Diane Gibb, Charlie Gilks, Elizabeth Lowenthal, Chewe Luo, Lynne Mofenson, Jorge Pinto, Marco Vitoria and Cathy Wilfert.
- TB in HIV-infected infants and children: Mark Cotton, Brian Eley, Israel Kalyesubula, Martina Penazzato.

WHO would like to express special gratitude to the members of the paediatric TRG and the paediatric ARV working group for their technical contributions and overall attention and persistence over the course of many months and years to ensuring that these guidelines are the best possible. Their dedication to helping HIV-infected infants and children the worldover is extraordinary.

WHO also wishes to acknowledge the comments and contributions of the many global experts who took part in technical consultations and who reviewed successive drafts of these guidelines.

Other technical experts, consultants and WHO staff who contributed to the development of these guidelines: Victoria Anagbo, Silvia Bertagnolio, Micheline Diepart, Chris Duncombe, Sally Girvin, Reuben Granich, Haileyesus Getahun Gebre, Nadia Hilal, John Kirkwood, John Liddy, Bandana Malhotra, Brian Pazvakavambwa, Nigel Rollins and Marco Vitoria.

On behalf of the WHO HIV Department Siobhan Crowley initiated and coordinated the bulk of this work, and Sally Girvin and Shaffiq Essajee helped to finalize and edit the guidelines prior to publication.

## ANNEX B: PROFIL DE GRADE DONNÉ AUX RECOMMANDATIONS ET NIVEAUX DE PREUVE

Les recommandations élaborées avec le système de GRADE sont basées sur la prise en compte de certains aspects (coûts, valeurs, préférences, faisabilité) et du rapport entre les effets souhaités et les effets indésirables (évaluation risques/avantages), ainsi que sur une évaluation de la qualité des données scientifiques disponibles. Les critères utilisés pour évaluer la qualité de ces données ainsi que la terminologie employée pour classer la qualité des données se trouvent dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Classer la qualité d'un corpus de données selon l'approche GRADE**

| Qualité des données (score récapitulatif) | Type d'étude  | Affaiblie si*  | Renforcée si*   |
|---|---|--|---|
| Bonne (4)                                 | Essais randomisés ou études valides concernant la précision des tests diagnostiques       | <b>Type d'étude :</b><br>-1 Limitations graves<br>-2 Limitations très graves<br>-1 Incohérence grave<br><br><b>Caractère direct :</b><br>-1 Un certain degré d'incertitude | <b>Force de l'association :</b><br>+1 Forte, pas de facteurs de confusion plausible, données cohérentes et directes<br><br>+2 Très forte, pas de menace à la validité, données directes |
| Moyenne (3)                               |   | -2 Incertitude grave   | +1 Mise en évidence d'un gradient dose-réponse  |
| Faible (2)                                | Études d'observation ou études indirectes concernant la précision des tests diagnostiques | -1 Données clairessemées ou imprécises<br>-1 Haute probabilité de biais de notification  |   |
| Très faible (1)                           |   |  |   |

\* La présence d'une telle caractéristique peut augmenter ou diminuer d'un niveau la valeur de la qualité des données (qui peut par exemple passer de bonne à moyenne), ou augmenter ou diminuer de deux niveaux la valeur de la qualité des données (qui peut par exemple passer de bonne à faible).

**Bonne** = Il est très improbable que des recherches supplémentaires modifient la certitude vis-à-vis de l'estimation de l'effet.

**Moyenne** = Il est probable que des recherches supplémentaires auront un impact important sur la certitude vis-à-vis de l'estimation de l'effet et pourront changer cette estimation.

**Faible** = Il est très probable que des recherches supplémentaires auront un impact important sur la certitude vis-à-vis de l'estimation de l'effet et modifieront probablement cette estimation.

**Très faible** = Toute estimation de l'effet est très incertaine.

**Limitations** = Incluent les problèmes relevant du type d'étude ; par exemple, pour les essais contrôlés randomisés, l'absence d'étude en aveugle, la manière dont les bras d'étude ont été dissimulés lors de l'allocation, un signalement incomplet ou sélectif des résultats, ou l'utilisation de mesures non validées des résultats.

**Incohérence** = Le sens et l'ampleur de l'effet varient selon les études.

**Incertitude** = Des comparaisons indirectes ou des populations indirectes ont été prises en compte dans les différentes études, et il peut y avoir des raisons de s'attendre à des différences quant à l'ampleur de l'effet.

**Validité** = Les patients qui participent aux essais contrôlés randomisés sont soumis aux mêmes risques et reçoivent les mêmes avantages que les patients qui ne participent pas à ces essais mais qui devraient recevoir cette intervention.

Quand les données disponibles n'étaient pas suffisantes, les recommandations se sont basées sur les avis du groupe de référence pour énoncer les meilleures pratiques à suivre. Dans ce document, les recommandations ont été établies selon deux grades: « forte » et « soumise à conditions », en fonction de la terminologie définie dans le tableau 2. Quand il n'a pas été possible de faire de recommandation, le groupe de référence a indiqué, le cas échéant, le besoin urgent de recherche dans le domaine en question. Dans cette version mise à jour des lignes directrices, un des effets les plus notables de l'utilisation du système de Grade est la présence – dans le texte même des lignes directrices – de la terminologie des différents processus de classement qui ont été suivis depuis 2004. Au cours des prochaines années, chacune des recommandations comprises dans le document sera actualisée et présentée de façon cohérente, selon l'approche GRADE.

**Tableau 2: Système pour classer les recommandations et le niveau de preuve dans les lignes directrices de 2006**

| Force de la recommandation                                    | Niveau de preuve pour faire la recommandation   |
|---|---|
| Recommandée – doit être suivie                                | Au moins un essai contrôlé et randomisé avec un critère de jugement clinique, biologique ou programmatique.<br>Au moins une étude de grande qualité ou plusieurs études avec un critère de jugement clinique, biologique ou programmatique. |
| À envisager – peut s'appliquer dans la plupart des situations | Observation des données de cohorte, une ou plusieurs études cas-témoins ou études analytiques bien conduites.   |
| Facultative   | Avis d'experts basés sur l'évaluation d'autres données.   |

La force d'une recommandation reflète le degré de certitude selon lequel les effets souhaités l'emportent sur les effets indésirables si l'on suit la recommandation. Les effets souhaités peuvent être des résultats bénéfiques pour la santé, une réduction de la charge ou des économies. Les effets indésirables peuvent être la nocivité, une charge ou des coûts plus élevés. Les charges représentent les demandes faites aux patients ou aux personnes qui s'occupent d'eux (c'est-à-dire la famille) de suivre une recommandation qui peut leur déplaire, comme avoir des tests plus fréquents à effectuer ou opter pour un traitement qui peut impliquer une durée plus longue avant le rétablissement.

Même si le degré de certitude est un continuum, le système de GRADE définit deux catégories pour les recommandations : fortes et soumises à conditions.

- Une recommandation forte est une recommandation pour laquelle le groupe d'experts est assuré que les effets souhaités l'emportent sur les effets indésirables si l'on suit la recommandation. Celle-ci plaide soit pour une intervention soit au contraire contre l'intervention.
- Une recommandation soumise à conditions est une recommandation pour laquelle le groupe d'experts conclut que les effets souhaités l'emportent probablement sur les effets indésirables si

l'on suit la recommandation; mais le groupe d'experts n'est pas assuré de ces compromis. L'assurance peut ne pas être garantie pour les raisons suivantes :

- absence de données de bonne qualité
- manque d'estimations précises sur les avantages ou la nocivité
- incertitude ou variation sur la valeur que différents individus peuvent apporter aux résultats
  - légers avantages
  - les avantages peuvent ne pas valoir les coûts engagés (y compris les coûts engagés dans la mise en œuvre de la recommandation).

Bien qu'il n'existe pas de seuil précis pour passer d'une recommandation forte à une recommandation soumise à conditions, la recommandation a plus de chances d'être soumise à conditions si un ou plusieurs facteurs énoncés ci-dessus suscitent des préoccupations majeures ([voir le tableau 3](#) ci-dessous). Le groupe d'experts doit prendre en considération tous ces facteurs et faire connaître les motifs de leurs jugements.

**Tableau 3: Comprendre les recommandations de l'OMS**

| Forte  | Faible/soumise à conditions   | Recherche  |
|--|---|--|
| <p>Le groupe d'experts est assuré que, si l'on suit la recommandation, les effets souhaités l'emportent sur les effets indésirables.</p> | <p>Le groupe d'experts conclut que, si l'on suit la recommandation, les effets souhaités l'emportent probablement sur les effets indésirables.</p> <p><i>Cependant:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La recommandation est seulement applicable à des groupes, populations ou zones spécifiques;</li> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De nouvelles données peuvent conduire à modifier l'équilibre entre les risques et les avantages;</li> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les avantages ne justifient peut-être pas dans tous les pays les coûts et les ressources requis.</li> </ul> | <p>Des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir faire la moindre recommandation.</p> |

**Les implications d'une recommandation forte :**

- Pour les patients :
  - La plupart des personnes dans leur situation voudront suivre la voie recommandée, seulement un petit nombre ne le voudra pas.
- Pour les cliniciens :
  - La plupart des patients doivent suivre la voie recommandée.
  - Suivre cette recommandation est une mesure raisonnable pour des soins de bonne qualité.

- Pour les décideurs :
  - Dans la plupart des cas, la recommandation peut être érigée en principe. Les initiatives de qualité peuvent se servir de cette recommandation pour mesurer les variations de la qualité.

**Les implications d'une recommandation soumise à conditions :**

- Pour les patients :
  - La majorité des personnes dans leur situation voudront suivre la voie recommandée, mais de nombreuses personnes ne le voudront pas.
- Pour les cliniciens :
  - Se tenir prêt à aider les patients à prendre une décision qui est en accord avec leurs propres valeurs.
- Pour les décideurs :
  - Un débat de fond et l'implication des différentes parties prenantes sont nécessaires.



## ANNEX C: WHO CLINICAL STAGING OF HIV FOR INFANTS AND CHILDREN WITH ESTABLISHED HIV INFECTION

All clinical events or conditions referred to are described in Annex D

### Clinical stage 1

Asymptomatic  
Persistent generalized lymphadenopathy

### Clinical stage 2

Unexplained persistent hepatosplenomegaly  
Papular pruritic eruptions  
Extensive wart virus infection  
Extensive molluscum contagiosum  
Recurrent oral ulcerations  
Unexplained persistent parotid enlargement  
Lineal gingival erythema  
Herpes zoster  
Recurrent or chronic upper respiratory tract infections (otitis media, otorrhoea, sinusitis, tonsillitis)  
Fungal nail infections

### Clinical stage 3

Unexplained moderate malnutrition not adequately responding to standard therapy  
Unexplained persistent diarrhoea (14 days or more)  
Unexplained persistent fever (above 37.5 °C, intermittent or constant, for longer than one month)  
Persistent oral Candidiasis (after first 6 weeks of life)  
Oral hairy leukoplakia  
Acute necrotizing ulcerative gingivitis/periodontitis  
Lymph node TB  
Pulmonary TB  
Severe recurrent bacterial pneumonia  
Symptomatic lymphoid interstitial pneumonitis  
Chronic HIV-associated lung disease including bronchiectasis  
Unexplained anaemia (<8.0 g/dl), neutropenia (<0.5x10<sup>9</sup>/L<sup>3</sup>) or chronic thrombocytopenia (<50 x 10<sup>9</sup>/L<sup>3</sup>)

#### Clinical stage 4 <sup>a</sup>

Unexplained severe wasting, stunting or severe malnutrition not responding to standard therapy

Pneumocystis pneumonia

Recurrent severe bacterial infections (e.g. empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, but excluding pneumonia)

Chronic herpes simplex infection; (orolabial or cutaneous of more than one month's duration, or visceral at any site)

Extrapulmonary TB

Kaposi sarcoma

Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs)

Central nervous system toxoplasmosis (after the neonatal period)

HIV encephalopathy

Cytomegalovirus (CMV) infection; retinitis or CMV infection affecting another organ, with onset at age more than 1 month

Extrapulmonary cryptococcosis including meningitis

Disseminated endemic mycosis (extrapulmonary histoplasmosis, coccidioidomycosis, penicilliosis)

Chronic cryptosporidiosis (with diarrhoea)

Chronic isosporiasis

Disseminated non-tuberculous mycobacterial infection

Cerebral or B cell non-Hodgkin lymphoma

Progressive multifocal leukoencephalopathy

HIV-associated cardiomyopathy or nephropathy

<sup>a</sup> Some additional specific conditions can be included in regional classifications (e.g. penicilliosis in Asia, HIV-associated rectovaginal fistula in Southern Africa, reactivation of trypanosomiasis in Latin America).

Ref: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>

## ANNEX D: PRESUMPTIVE AND DEFINITIVE CRITERIA FOR RECOGNIZING HIV-RELATED CLINICAL EVENTS IN INFANTS AND CHILDREN WITH ESTABLISHED HIV INFECTION

| Clinical event   | Clinical diagnosis   | Definitive diagnosis |
|--|--|----------------------|
| <b>Stage 1</b>   |  |                      |
| Asymptomatic   | No HIV-related symptoms reported and no clinical signs on examination  | Not applicable       |
| Persistent generalized lymphadenopathy (PGL)           | Persistent swollen or enlarged lymph nodes >1 cm at two or more non-contiguous sites, excluding inguinal, without known cause  | Clinical diagnosis   |
| <b>Stage 2</b>   |  |                      |
| Unexplained persistent hepatosplenomegaly              | Enlarged liver and spleen without obvious cause  | Clinical diagnosis   |
| Papular pruritic eruptions                             | Papular pruritic vesicular lesions   | Clinical diagnosis   |
| Fungal nail infections                                 | Fungal paronychia (painful, red and swollen nail bed) or onycholysis (painless separation of the nail from the nail bed). Proximal white subungual onychomycosis is uncommon without immunodeficiency.                                   | Clinical diagnosis   |
| Angular cheilitis                                      | Splits or cracks on the lips at the angle of the mouth with depigmentation, usually responding to antifungal treatment but may recur   | Clinical diagnosis   |
| Lineal gingival erythema (LGE)                         | Erythematous band that follows the contour of the free gingival line; may be associated with spontaneous bleeding  | Clinical diagnosis   |
| Extensive wart virus infection                         | Characteristic warty skin lesions; small fleshy grainy bumps, often rough, flat on sole of feet (plantar warts); facial, more than 5% of body area or disfiguring  | Clinical diagnosis   |
| Extensive molluscum contagiosum infection              | Characteristic skin lesions: small flesh-coloured, pearly or pink, dome-shaped or umbilicated growths, may be inflamed or red; facial, more than 5% of body area or disfiguring. Giant molluscum may indicate advanced immunodeficiency. | Clinical diagnosis   |
| Recurrent oral ulcerations (two or more in six months) | Aphthous ulceration, typically with a halo of inflammation and yellow-grey pseudomembrane  | Clinical diagnosis   |

| Clinical event  | Clinical diagnosis   | Definitive diagnosis   |
|---|--|--|
| <b>Stage 2</b>  |  |  |
| Unexplained parotid enlargement   | Asymptomatic bilateral swelling that may spontaneously resolve and recur, in absence of other known cause; usually painless  | Clinical diagnosis   |
| Herpes zoster   | Painful rash with fluid-filled blisters, dermatomal distribution, may be haemorrhagic on erythematous background, and may become large and confluent. Does not cross the midline.  | Clinical diagnosis   |
| Recurrent upper respiratory tract infection (URTI)                                | Current event with at least one episode in past six months. Symptom complex: fever with unilateral face pain and nasal discharge (sinusitis) or painful swollen eardrum (otitis media), sore throat with productive cough (bronchitis), sore throat (pharyngitis) and barking croup-like cough (laryngotracheal bronchitis [LTB]), persistent or recurrent ear discharge | Clinical diagnosis   |
| <b>Stage 3</b>  |  |  |
| Unexplained moderate malnutrition   | Weight loss: low weight-for-age, up to -2 standard deviations (SDs), not explained by poor or inadequate feeding and/or other infections, and not adequately responding to standard management   | Documented loss of body weight of -2 SD, failure to gain weight on standard management and no other cause identified during investigation          |
| Unexplained persistent diarrhoea  | Unexplained persistent (14 days or more) diarrhoea (loose or watery stool, three or more times daily) not responding to standard treatment   | Stools observed and documented as unformed. Culture and microscopy reveal no pathogens.  |
| Unexplained persistent fever (intermittent or constant for longer than one month) | Reports of fever or night sweats for longer than one month, either intermittent or constant, with reported lack of response to antibiotics or antimalarials. No other obvious foci of disease reported or found on examination. Malaria must be excluded in malarious areas.   | Documented fever of >37.5 °C with negative blood culture, negative malaria slide and normal or unchanged CXR, and no other obvious foci of disease |

| Clinical event   | Clinical diagnosis   | Definitive diagnosis  |
|--|--|---|
| <b>Stage 3</b>   |  |   |
| Oral candidiasis (after first 6 weeks of life)   | Persistent or recurring creamy white, soft, small plaques which can be scraped off (pseudomembranous), or red patches on tongue, palate or lining of mouth, usually painful or tender (erythematous form)                | Microscopy or culture   |
| Oral hairy leukoplakia   | Fine small, linear patches on lateral borders of tongue, generally bilateral, which do not scrape off  | Clinical diagnosis  |
| Lymph node TB  | Non-acute, painless "cold" enlargement of lymph nodes, usually matted, localized in one region. May have draining sinuses. Response to standard anti-TB treatment in one month.  | Histology or isolation of <i>M. tuberculosis</i> from fine needle aspirate  |
| Pulmonary TB   | Non-specific symptoms, e.g. chronic cough, fever, night sweats, anorexia and weight loss. In older children, productive cough and haemoptysis as well. Abnormal CXR.   | Isolation of <i>M. tuberculosis</i> on sputum culture   |
| Severe recurrent bacterial pneumonia   | Cough with fast breathing, chest indrawing, nasal flaring, wheezing and grunting. Crackles or consolidation on auscultation. Responds to course of antibiotics. Current episode plus one or more in previous six months. | Isolation of bacteria from appropriate clinical specimens (induced sputum, bronchoalveolar lavage [BAL], lung aspirate)   |
| Acute necrotizing ulcerative gingivitis or stomatitis, or acute necrotizing ulcerative periodontitis | Severe pain, ulcerated gingival papillae, loosening of teeth, spontaneous bleeding, bad odour, and rapid loss of bone and/or soft tissue   | Clinical diagnosis  |
| Symptomatic lymphoid interstitial pneumonitis (LIP)  | No presumptive clinical diagnosis  | CXR: bilateral reticulonodular interstitial pulmonary infiltrates present for more than two months with no response to antibiotic treatment and no other pathogen found. Oxygen saturation persistently <90%. May present with cor pulmonale and may have increased exercise-induced fatigue. Characteristic histology. |

| Clinical event   | Clinical diagnosis   | Definitive diagnosis   |
|--|--|--|
| <b>Stage 3</b>   |  |  |
| Chronic HIV-associated lung disease (including bronchiectasis)   | History of cough productive with copious amounts of purulent sputum (bronchiectasis only), with or without clubbing, halitosis, and crepitations and/or wheeze on auscultation   | CXR: may show honeycomb appearance (small cysts) and/or persistent areas of opacification and/or widespread lung destruction, with fibrosis and loss of volume.                |
| Unexplained anaemia (<8 g/dl), or neutropenia (<0.5 x 10 <sup>9</sup> /L) or chronic thrombocytopenia (<50 X 10 <sup>9</sup> /L/ | No presumptive clinical diagnosis  | Laboratory testing, not explained by other non-HIV conditions, or not responding to standard therapy with haematinics, antimalarials or anthelmintics as outlined in the IMCI. |
| <b>Stage 4</b>   |  |  |
| Unexplained severe wasting, stunting or severe malnutrition not adequately responding to standard therapy                        | Persistent weight loss not explained by poor or inadequate feeding or other infections and not adequately responding in two weeks to standard therapy. Characterized by: visible severe wasting of muscles, with or without oedema of both feet, and/or weight-for-height of -3 SDs, as defined by the WHO IMCI guidelines | Confirmed by documented weight loss of >-3 SD +/- oedema   |
| Pneumocystis pneumonia (PCP)   | Dry cough, progressive difficulty in breathing, cyanosis, tachypnoea and fever; chest indrawing or stridor. (Severe or very severe pneumonia as in IMCI.) Usually of rapid onset especially in infants <6 months of age. Response to high-dose co-trimoxazole +/- prednisolone   | Confirmed by: CXR, typical bilateral perihilar diffuse infiltrates; microscopy of induced sputum or BAL or nasopharyngeal aspirate (NPA)                                       |
| Recurrent severe bacterial infection, e.g. empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis but excluding pneumonia     | Fever accompanied by specific symptoms or signs that localize infection. Responds to antibiotics. Current episode plus one or more in previous six months.   | Confirmed by culture of appropriate clinical specimen  |
| Chronic herpes simplex infection; (orolabial or cutaneous of more than one month's duration or visceral at any site)             | Severe and progressive painful orolabial, genital, or anorectal lesions caused by HSV infection present for more than one month  | Confirmed by culture and/or histology  |

| Clinical event   | Clinical diagnosis   | Definitive diagnosis   |
|--|--|--|
| <b>Stage 4</b>   |  |  |
| Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs)              | Chest pain and dysphagia (difficulty in swallowing), odynophagia (pain on swallowing food and fluids) or retrosternal pain worse on swallowing (food and fluids); responds to specific treatment. In young children, suspect particularly if oral Candida observed and food refusal occurs and/or difficulties/crying when feeding.  | Confirmed by macroscopic appearance at endoscopy, microscopy of specimen from tissue or macroscopic appearance at bronchoscopy or histology  |
| Extrapulmonary/ disseminated TB  | Systemic illness usually with prolonged fever, night sweats, weight loss. Clinical features of organs involved, e.g. sterile pyuria, pericarditis, ascites, pleural effusion, meningitis, arthritis, orchitis  | Positive microscopy showing AFB or culture of Mycobacterium tuberculosis from blood or other relevant specimen except sputum or BAL. Biopsy and histology  |
| Kaposi sarcoma   | Typical appearance in skin or oropharynx of persistent, initially flat, patches with a pink or blood-bruise colour, skin lesions that usually develop into nodules   | Macroscopic appearance or by histology: <ul style="list-style-type: none"> <li>• typical red-purple lesions seen on bronchoscopy or endoscopy;</li> <li>• dense masses in lymph nodes, viscera or lungs by palpation or radiology;</li> <li>• histology</li> </ul> |
| CMV retinitis or CMV infection affecting another organ, with onset at age >1 month | Retinitis only<br>CMV retinitis may be diagnosed by experienced clinicians: progressive floaters in field of vision, light flashes and scotoma; typical eye lesions on serial fundoscopic examination; discrete patches of retinal whitening with distinct borders, spreading centrifugally, often following blood vessels, associated with retinal vasculitis, haemorrhage and necrosis | Definitive diagnosis required for other sites. Histology or CMV demonstrated in CSF by culture or DNA-PCR  |
| CNS toxoplasmosis with onset at age >1 month                                       | Fever, headache, focal neurological signs, convulsions. Usually responds within 10 days to specific therapy.   | Positive serum Toxoplasma antibody and if available, neuroimaging showing single/multiple intracranial mass lesions  |
| Extrapulmonary cryptococcosis including meningitis                                 | Meningitis: usually subacute, fever with increasing severe headache, meningism, confusion, behavioural changes that respond to cryptococcal therapy  | Isolation of Cryptococcus neoformans from extrapulmonary site or positive cryptococcal antigen test (CRAG) in CSF or blood.  |

Ref: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>





# ANNEXE E : FORMULATIONS D'ARV DISPONIBLES POUR LE NOURRISSON ET L'ENFANT – INFORMATIONS CONCERNANT LA PRESCRIPTION ET LA POSOLOGIE EN FONCTION DU POIDS DU CORPS

## Table des matières

---

|  |     |
|--|-----|
| Introduction.....  | 120 |
| Principes généraux .....   | 121 |
| Les besoins en matière de nouvelles formulations et de nouvelles recherches..... | 123 |
| Calendriers harmonisés d'administration .....                                    | 126 |
| Formulation et dosage des ARV.....   | 129 |
| 1. INTI .....  | 129 |
| 1.1 lamivudine (3TC).....  | 129 |
| 1.2 stavudine (d4T).....   | 131 |
| 1.3 zidovudine (AZT OU ZDV).....   | 133 |
| 1.4 abacavir (ABC) .....   | 138 |
| 1,5 didanosine (ddI).....  | 141 |
| 1.6 emtricitabine (FTC).....   | 146 |
| 1.7 ténofovir (TDF).....   | 147 |
| 2. INNTI .....   | 148 |
| 2.1 éfavirenz (EFV).....   | 148 |
| 2.2 névirapine (NVP).....  | 150 |
| 2.3 étravirine (ETV).....  | 154 |
| 3. Inhibiteurs de la protéase .....  | 155 |
| 3.1 saquinavir (SQV).....  | 155 |
| 3.2 lopinavir/ritonavir (LPV/r) (co-formulation).....                            | 156 |
| 3.3 ritonavir (RTV).....   | 159 |
| 3.4 darunavir (DRV) .....  | 160 |
| 3.5 atazanavir (ATV).....  | 161 |
| 4. Associations de médicaments en doses fixes .....                              | 162 |
| 4.1 zidovudine (AZT) plus lamivudine (3TC).....                                  | 163 |
| 4.2 zidovudine (AZT) plus lamivudine (3TC) plus névirapine (NVP) .....           | 165 |
| 4.3 stavudine (d4T) plus lamivudine (3TC) .....                                  | 167 |
| 4.4 stavudine (d4T) plus lamivudine (3TC) plus névirapine (NVP).....             | 169 |
| 4.5 abacavir (ABC) plus zidovudine (AZT) plus lamivudine (3TC).....              | 171 |
| 4.6 abacavir (ABC) plus lamivudine (3TC).....                                    | 173 |

## Introduction

---

**La disponibilité de formulations bon marché, de bonne qualité et adaptées aux besoins des enfants, notamment des associations de médicaments en doses fixes, a eu un impact important sur l'extension du TAR chez l'enfant.**

**L'OMS soutient vivement l'utilisation de ces produits et encourage à élaborer des formulations convenant mieux à l'utilisation chez l'enfant.**

Cette annexe contient des informations sur les antirétroviraux (ARV) dont l'utilisation peut être indiquée chez l'enfant, ainsi que sur leur formulation. On y trouve aussi suffisamment d'informations et de données pour fournir des conseils sur leur prescription et leur administration. Les situations fréquemment rencontrées là où les ressources sont limitées ont été prises en considération, notamment l'impossibilité de stocker dans un endroit réfrigéré et le manque d'ARV liquides ou sous une forme galénique pour le petit enfant. Par mesure de simplification, les doses sont fournies par intervalles en fonction du poids de l'enfant. Bien qu'il soit possible de mesurer le poids et la taille, il existe de nombreuses situations sur le terrain où on ne peut exiger du prestataire qu'il calcule avec précision la surface corporelle de l'enfant. Lors de la conversion en intervalles de poids des doses de médicaments habituellement prescrits en fonction de la surface corporelle, la surface corporelle d'enfants de poids correspondant a été obtenue à partir de données provenant de cohortes d'enfants de pays en développement.

Suite aux recommandations issues d'une consultation technique en novembre 2004, l'OMS a commencé à élaborer des informations simplifiées pour l'utilisation des ARV chez l'enfant. Depuis lors, ces informations ont été régulièrement mises à jour par le Groupe de travail sur les ARV pédiatriques. La liste des membres de ce groupe se trouve dans l'annexe A.

Le Groupe de travail sur les ARV pédiatriques étudie les données scientifiques les plus récentes et les données actuelles de modélisation pharmacocinétique pour préparer des conseils destinés aux fabricants sur les ARV qui seront probablement nécessaires dans un avenir proche.

Les informations fournies dans cette annexe proviennent principalement des notices de conditionnement de chaque médicament original (version la plus récente disponible au moment de l'écriture de ce document). Elles s'appuient également sur des données issues d'autres publications faisant autorité et sur des consultations d'experts. Il est recommandé aux prestataires de se référer aux lignes directrices et aux étiquettes des médicaments les plus récentes, certaines des informations ayant pu être mises à jour.

Des ARV génériques (multisources) sont fabriqués par plusieurs firmes pharmaceutiques. Parmi ces produits, on retrouve un grand nombre de comprimés d'associations importantes de médicaments en doses fixes à usage pédiatrique qui contiennent des doses de médicament convenant au petit enfant. Dans les situations où les ressources sont limitées, il est préférable d'utiliser des associations de médicaments en doses fixes pédiatriques. Bien que la plupart d'entre elles soient de qualité acceptable, il est recommandé aux prestataires de consulter la page Web de l'OMS *Access to HIV/AIDS drugs and diagnostics of acceptable quality* pour y trouver des conseils (<http://www.who.int/hiv/amds/selection/en/index.html>).

L'OMS gère un système volontaire de préqualification établi en 2001. Ce service facilite l'accès à des médicaments pour traiter le VIH/sida, le paludisme et la tuberculose, présentant des normes uniformes de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Les fabricants (y compris les fabricants de produits génériques) qui souhaitent que leurs médicaments fassent partie de la liste des produits préqualifiés sont invités à en faire la demande. Chaque fabricant doit présenter des informations très complètes sur le produit (ou sur les produits) soumis ; une évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité est alors réalisée par l'une des équipes compétentes en évaluation. Le fabricant doit permettre à une équipe d'inspection de venir évaluer directement les sites de fabrication pour vérifier que les procédures utilisées suivent bien les Bonnes Pratiques de Fabrication de l'OMS. Il se peut aussi que des inspections réalisées avec rigueur par certains organes de réglementation soient reconnues, sans que l'OMS juge nécessaire de réitérer les inspections. La liste des produits préqualifiés par l'OMS est continuellement mise à jour. Elle est disponible à l'adresse Web suivante : <http://mednet3.who.int/prequal/>.

Cette annexe sera mise à jour régulièrement, au gré des nouvelles données disponibles. Il est par conséquent recommandé aux lecteurs de vérifier ponctuellement la page Web de l'OMS consacrée à la prise en charge de l'infection à VIH chez l'enfant (<http://www.who.int/hiv/topics/paediatric/en/index.html>).

## Principes généraux

---

Des informations sur chacun des ARV peuvent être obtenues soit à partir des différents fabricants, soit dans les directives de traitement des États-Unis d'Amérique (<http://www.aidsinfo.nih.gov>) ou encore dans des directives PENTA 2009 sur l'utilisation du traitement antirétroviral (TAR) en cas d'infection à VIH-1 chez l'enfant, publiées dans la revue *HIV Medicine* (*HIV Med.* 2009 Nov ;10(10) :591–613). Les toxicités les plus courantes et les plus importantes sont décrites dans le texte principal du présent document.

Dans ce document, les informations données par l'OMS sur la posologie se présentent sous forme de tableaux en fonction du poids. Pour chaque ARV, la dose cible apparaît dans la deuxième ligne en haut de chacun de ces tableaux. La dose indiquée pour certains intervalles de poids est parfois légèrement supérieure ou inférieure à celle recommandée par le fabricant. Les décisions sur les doses ont été prises en fonction des informations données par le fabricant, de la forme galénique choisie pour l'ARV, des données disponibles provenant d'études cliniques, et du résultat de la consultation avec des spécialistes de la pharmacologie chez l'enfant ; l'objectif a été de donner la dose considérée comme « optimale » pour cet intervalle de poids, en tenant compte des contraintes imposées par les formulations disponibles pour le médicament en question et des avantages en termes de santé publique de disposer de modes d'administration simples.

Il est recommandé que les comités consultatifs sur le traitement et/ou les différents groupes d'experts étudient et prennent en considération les principes et les informations concernant la prescription présentés dans cette annexe, et les examinent en fonction des politiques, des pratiques et des exigences des autorités de réglementation pharmaceutiques en cours dans leur pays.

Les principes suivis pour élaborer les tableaux simplifiés de l'OMS sont les suivants :

- Les formes galéniques liquides sont difficiles à utiliser pour différentes raisons, notamment en raison de leur coût, des difficultés de stockage, des doses qu'il faut mesurer de façon précise, de leur goût et de la nature de l'excipient.

- Les formes galéniques solides et les associations de médicaments en doses fixes sont généralement préférées aux formes galéniques liquides.
- Lors de la construction d'un schéma thérapeutique, il est préférable d'utiliser un seul type de forme galénique.
- Quand les formes galéniques solides ne sont pas disponibles ou ne conviennent pas et que les formes galéniques liquides sont la seule option :
  - Il faut mettre à disposition des seringues à usage oral ou tout autre instrument standardisé sous des tailles variables pour l'administration de doses précises.
  - Il faut si possible éviter de donner de grandes quantités de formes galéniques liquides.
  - Les enfants doivent en général passer à une forme galénique solide dès que possible ou dès qu'ils peuvent la tolérer.
- Un grand nombre de comprimés, mais pas tous, peuvent être partagés en deux moitiés ; en général, ils ne peuvent pas être partagés davantage pour des raisons de sécurité. Il est plus facile de fractionner les comprimés sécables ; la plupart des comprimés pédiatriques et des associations de médicaments en doses fixes sont fabriqués avec une barrette de fractionnement. Quand les comprimés ne disposent pas d'une rainure pour les partager facilement, l'OMS recommande de procéder au partage des comprimés dans la pharmacie qui les dispense, à l'aide d'un coupe-comprimés approprié.
- Si l'on ne dispose pas de formes galéniques pédiatriques solides, il faut utiliser les formes galéniques actuellement disponibles pour adultes. Certaines des associations de médicaments en doses fixes pour adulte contiennent cependant des concentrations d'ARV qui ne conviennent pas parfaitement aux enfants, ce qui peut entraîner un sous-dosage de certains de leurs composants quand les comprimés sont partagés en moitiés. Les sous-dosages sont à éviter, notamment pour les ARV où ce problème peut conduire rapidement à l'apparition de résistance (ex. : les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI]).
- Pour pouvoir donner de la névirapine (NVP) une fois par jour au cours des deux premières semaines de la phase de démarrage d'un schéma thérapeutique à base de NVP, il est nécessaire de combiner une association de médicaments en doses fixes contenant trois ARV et une autre association de médicaments en doses fixes contenant deux ARV (cette dernière ne contenant pas de NVP). Si l'on ne dispose pas d'association de médicaments en doses fixes contenant deux ARV, il faut alors prescrire chacune des composantes du schéma thérapeutique.
- Il faut éviter autant que possible de prescrire des doses différentes pour le matin et pour le soir. Quand il est possible de fractionner les comprimés, il est recommandé de toujours utiliser la même quantité de comprimés (ex. : quand il est recommandé de donner 3 comprimés par jour, la dose du matin sera de 1 ½ comprimé, et la dose du soir de 1 ½ comprimé). Quand les comprimés ne peuvent pas être partagés et que la dose du soir doit être différente de la dose du matin, il est recommandé d'administrer la dose la plus élevée le matin (ex. : quand il est recommandé de donner 3 comprimés par jour, la dose du matin sera de 2 comprimés et la dose du soir d'1 comprimé).
- Dans les tableaux, les doses sont présentées par intervalles de poids, tout en sachant que dans certains cas la dose cible ne sera pas tout à fait respectée.
- Les enfants doivent être pesés à chaque consultation de façon à faire les changements appropriés au fur et à mesure que l'enfant prend du poids en grandissant.
- Quand les gélules sont ouvertes ou que les comprimés sont dissous ou écrasés pour être mélangés à de la nourriture ou à une boisson, il est important de prendre la dose immédiatement

et de consommer la totalité de la nourriture ou de la boisson pour s'assurer que la dose complète a bien été prise.

Quand les posologies recommandées par le fabricant étaient données en fonction de la surface corporelle, les doses par intervalle de poids ont été déterminées en utilisant une estimation de la surface corporelle basée sur la médiane taille pour poids obtenue à partir de courbes de poids internationales. Les estimations de la surface corporelle ont été obtenues à partir de la base de données de périmètre brachial à mi-hauteur/poids pour taille qui regroupe les données de 560 études d'anthropométrie nutritionnelle. Sur la base de ces estimations de la surface corporelle en fonction du poids, l'OMS a élaboré un instrument pour déterminer la posologie à prescrire (<http://www.who.int/hiv/paediatric/generictool/en/index.html>). Le Groupe de travail sur les ARV pédiatriques a utilisé cet instrument pour évaluer différents calendriers d'administration des médicaments en termes de dose donnée en fonction de la dose cible pour chaque poids et pour les différents ARV et les différentes associations de médicaments en doses fixes. L'outil a permis de montrer que, pour chaque poids, il existe un risque de surdosage ou de sous-dosage. Les données disponibles, publiées et non publiées, ont été passées en revue, afin de mieux comprendre l'impact potentiel d'un écart par rapport à la dose cible ([http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/ARV\\_WG\\_meeting\\_report\\_may2008.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/ARV_WG_meeting_report_may2008.pdf)).

D'une manière générale, le Groupe de travail a essayé d'éviter que, pour chaque ARV et pour chaque composante d'une association de médicaments en doses fixes, la dose soit inférieure à 90 % ou supérieure à 125 % de la dose cible (ou de la fourchette cible pour les produits dont la dose à prendre était indiquée par une fourchette). Certaines exceptions à cette règle peuvent se justifier sur la base de données de pharmacocinétique, de prise en compte de la toxicité et des seuils pour le développement de la résistance aux ARV. Le Groupe de travail a notamment accepté, pour les enfants de moins de 3 ans, des doses plus élevées que celles recommandées pour les ARV dont le métabolisme ou la clairance sont connus pour être augmentés dans cette population, comme par exemple la NVP, la lamivudine (3TC), la stavudine (d4T), l'abacavir (ABC) et le lopinavir/ritonavir (LPV/r). Le principal objectif du Groupe de travail a été de créer un calendrier d'administration unique, simplifié et harmonisé dans lequel, pour chaque ARV ou association d'ARV, un changement du nombre de comprimés/gélules et le passage d'une forme galénique à une autre suivaient les mêmes intervalles de poids.

Le premier calendrier harmonisé a été publié en 2008 ; depuis lors, il a été amplement étoffé pour inclure de nouveaux ARV et de nouvelles formes galéniques.

L'OMS souhaite élaborer des recommandations plus pratiques sur la gamme de formes galéniques nécessaires pour accélérer l'extension du TAR pédiatrique. Pour cela, l'OMS continuera à travailler sur les informations à donner en matière de prescription, de dispensation et d'administration, et à travailler avec l'industrie pharmaceutique (producteurs des médicaments originaux et fabricants de génériques) et avec d'autres partenaires. L'OMS mettra à disposition de nouveaux documents : conseils sur les formulations requises, informations sur la posologie et sur les activités de pharmacovigilance.

## **Les besoins en matière de nouvelles formulations, de nouvelles formes galéniques et de nouvelles recherches**

---

Un certain nombre de formes galéniques adaptées aux besoins des enfants sont déjà disponibles sous forme solide, notamment des comprimés d'associations de médicaments en doses fixes pédiatriques et des comprimés pédiatriques contenant un seul ARV. Il est clair que des formes galéniques supplémentaires seront nécessaires pour faciliter l'extension du traitement chez le nourrisson et l'en-

fant et pour suivre le rythme des nouvelles recommandations à appliquer et des nouvelles informations sur la posologie à suivre.

Il est nécessaire de conduire de nouvelles recherches pour mieux comprendre quelles sont les formes galéniques permettant la meilleure administration chez l'enfant. Il est plus facile d'administrer des comprimés dispersibles à un enfant, à condition de disposer d'eau propre. Leur dilution dans du lait maternel n'a pas été étudiée, alors que cela est important pour l'administration chez le nourrisson. La dispersibilité dans le lait maternel est particulièrement importante quand il s'agit des formes galéniques à utiliser pour la prophylaxie donnée au nourrisson en vue de prévenir la TME de l'infection à VIH. Dans les nouvelles recommandations, l'une des nouvelles options pour la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) propose une prophylaxie prolongée par de la NVP chez le nourrisson. Au cours des premières semaines de vie, il est plus facile de la donner en utilisant de la NVP liquide ; mais après l'âge de 6 semaines, l'administration au nourrisson serait plus facile si des comprimés sécables et dispersibles de NVP dosés à 20 mg étaient disponibles.

Dans le futur, le darunavir (DRV) sera un ARV important pour le traitement pédiatrique, notamment en raison du nombre toujours plus grand d'enfants nécessitant un traitement de troisième intention. Le DRV est habituellement potentialisé par de faibles doses de ritonavir (RTV). Bien qu'il existe à ce jour plusieurs dosages pour les gélules de DRV, y compris des dosages convenant à l'administration chez l'enfant, on ne dispose pas de co-formulation DRV/r.

Les associations de médicaments en doses fixes contenant du ténofovir (TDF), de l'éfavirenz (EFV) et de l'emtricitabine (FTC) ou du 3TC sont maintenant à la base du traitement chez l'adulte. L'utilisation du TDF chez l'enfant de moins de 12 ans n'a pas été à ce jour homologuée, mais plusieurs études sont en cours chez l'enfant et une homologation pour son usage pédiatrique est attendue. Pour le calendrier harmonisé d'administration, il serait très utile de disposer d'une association de médicaments en doses fixes contenant à la fois du TDF dosé à 75 mg et du 3TC dosé à 75 mg, ainsi qu'un comprimé sécable pour adultes contenant du TDF dosé à 300 mg et du 3TC dosé à 300 mg.

Pour les pays qui choisissent d'inclure l'ABC parmi les ARV de première intention chez l'enfant, il est crucial de pouvoir disposer d'une association de médicaments en doses fixes contenant de l'ABC, du 3TC et de NVP. Cela permettrait de compléter l'association double ABC/3TC.

Un certain nombre d'autres formulations à obtenir rapidement ont été identifiées par le Groupe de travail sur les ARV pédiatriques. Leur liste figure dans le tableau ci-dessous.

## Formulations adaptées pour l'enfant

### Dosages des médicaments non disponibles mais dont le besoin est urgent

| Médicament   | Formulation (mg)  | Commentaire   |
|--|---|---|
| <b>MÉDICAMENTS NÉCESSAIRES POUR LA PTME</b>            |   |   |
| NVP  | 20 mg Comprimé sécable                                      | Utilisée pour la prophylaxie du nourrisson à partir de 6 semaines   |
| <b>MÉDICAMENTS NÉCESSAIRES POUR LE TAR PÉDIATRIQUE</b> |   |   |
| LPV/r  | 40/10 mg Formulation pour saupoudrage                       | Forme galénique thermostable qui serait équivalente à 0,5 ml de la forme liquide, et utilisée pour traiter les nourrissons et les enfants qui ne sont pas capables de prendre des comprimés pédiatriques                              |
| ABC/3TC  | 300/150 mg Comprimé sécable pour adultes                    | Utilisé chez l'enfant de plus de 25 kg  |
| ABC/3TC/NVP  | 60/30/50 mg   | Association de trois médicaments en doses fixes pour correspondre à l'association de deux médicaments en doses fixes  |
| RTV  | 50 mg Formulation pour saupoudrage ou comprimé thermostable | Utile lors de l'administration conjointe avec un IP non potentialisé ou si une "super-potentialisation" s'avère nécessaire en cas d'utilisation de rifampicine  |
| TDF/3TC  | 75/75 mg Comprimé   |   |
|  | 300/300 mg Comprimé sécable                                 |   |
| DRV/r  | Pas encore déterminée                                       | Selon l'étiquetage actuel, le rapport DRV/r change en fonction de la tranche d'âge. Le rapport à utiliser pour une co-formulation n'est pas encore déterminé, mais il est nécessaire de disposer très rapidement de cette formulation |
| Raltégravir  | Pas encore déterminée                                       | L'utilisation pédiatrique du raltégravir n'est pas encore homologuée, mais il est nécessaire de disposer très rapidement de cette formulation   |

Voir les conseils mis à jour sur les formulations pédiatriques nécessaires sur le site Web <http://www.who.int/hiv/topics/paediatric/technical/en/>.

## Calendriers harmonisés d'administration

Tableau simplifié donnant le nombre de comprimés de formes galéniques solides adaptées aux besoins des enfants et à administrer le matin et le soir

| Médicament               | Dosage des comprimés pédiatriques (mg) | Enfants âgés de 6 semaines ou plus                                |                |          |      |            |      |            |      |            |      | Dosage des comprimés pour adultes (mg) | Nombre de comprimés par intervalle de poids |      |
|--------------------------|--|---|----------------|----------|------|------------|------|------------|------|------------|------|--|---|------|
|                          |  | Nombre de comprimés le matin et le soir (par intervalle de poids) |                |          |      |            |      |            |      |            |      |  | 25–34,9 kg                                  |      |
|                          |  | 3–5,9 kg  |                | 6–9,9 kg |      | 10–13,9 kg |      | 14–19,9 kg |      | 20–24,9 kg |      |  | matin                                       | soir |
|                          |  | matin   | soir           | matin    | soir | matin      | soir | matin      | soir | matin      | soir |  |   |      |
| <b>Un seul ARV</b>       |  |   |                |          |      |            |      |            |      |            |      |  |   |      |
| AZT                      | 60                                     | 1   | 1              | 1,5      | 1,5  | 2          | 2    | 2,5        | 2,5  | 3          | 3    | 300                                    | 1   | 1    |
| ABC                      | 60                                     | 1   | 1              | 1,5      | 1,5  | 2          | 2    | 2,5        | 2,5  | 3          | 3    | 300                                    | 1   | 1    |
| NVP                      | 50                                     | 1   | 1              | 1,5      | 1,5  | 2          | 2    | 2,5        | 2,5  | 3          | 3    | 200                                    | 1   | 1    |
| ddl                      | 25                                     | 2 <sup>a</sup>  | 2 <sup>a</sup> | 3        | 2    | 3          | 3    | 4          | 3    | 4          | 4    | 25                                     | 5   | 5    |
| <b>Association d'ARV</b> |  |   |                |          |      |            |      |            |      |            |      |  |   |      |
| AZT/3TC                  | 60/30                                  | 1   | 1              | 1,5      | 1,5  | 2          | 2    | 2,5        | 2,5  | 3          | 3    | 300/150                                | 1   | 1    |
| AZT/3TC/NVP              | 60/30/50                               | 1   | 1              | 1,5      | 1,5  | 2          | 2    | 2,5        | 2,5  | 3          | 3    | 300/150/200                            | 1   | 1    |
| ABC/AZT/3TC              | 60/60/30                               | 1   | 1              | 1,5      | 1,5  | 2          | 2    | 2,5        | 2,5  | 3          | 3    | 300/300/150                            | 1   | 1    |
| ABC/3TC                  | 60/30                                  | 1   | 1              | 1,5      | 1,5  | 2          | 2    | 2,5        | 2,5  | 3          | 3    | <sup>b</sup>                           |   |      |
| d4T/3TC                  | 6/30                                   | 1   | 1              | 1,5      | 1,5  | 2          | 2    | 2,5        | 2,5  | 3          | 3    | 30/150                                 | 1   | 1    |
| d4T/3TC/NVP              | 6/30/50                                | 1   | 1              | 1,5      | 1,5  | 2          | 2    | 2,5        | 2,5  | 3          | 3    | 30/150/200                             | 1   | 1    |
| LPV/r <sup>c</sup>       | 100/25                                 | NR  | NR             | NR       | NR   | 2          | 2    | 2          | 2    | 2          | 2    | 100/25                                 | 3   | 3    |

<sup>a</sup> Cette dose de ddl ne convient que pour l'enfant âgé de plus de 3 mois et pesant entre 5 kg et 5,9 kg.

<sup>b</sup> Voir le tableau pour l'administration de ABC/3TC en association de médicaments en doses fixes.

<sup>c</sup> Il peut être nécessaire de donner des doses plus élevées de LPV/r quand celui-ci est administré en même temps que des médicaments inducteurs enzymatiques comme la NVP, l'EFV, le fosamprénavir (FPV), la rifampicine.



Tableau simplifié donnant le nombre de ml de formes galénique liquide et le nombre de comprimés ou de gélules pour adultes en forme galénique solide à administrer le matin et le soir

| Médicament | Dosage de la forme galénique pédiatrique liquide (mg/ml) et des comprimés/gélules pour adultes (mg) | Enfants âgés de 6 semaines ou plus  |                          |          |        |            |           |            |           |            |           |
|------------|---|---|--------------------------|----------|--------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
|            |   | Nombre de comprimés/gélules ou ml le matin et le soir (par intervalle de poids) |                          |          |        |            |           |            |           |            |           |
|            |   | 3–5,9 kg  |                          | 6–9,9 kg |        | 10–13,9 kg |           | 14–19,9 kg |           | 20–24,9 kg |           |
|            |   | matin   | soir                     | matin    | soir   | matin      | soir      | matin      | soir      | matin      | soir      |
| AZT        | 10 mg/ml; 300 mg  | 6 ml  | 6 ml                     | 9 ml     | 9 ml   | 12 ml      | 12 ml     | 0,5        | 0,5       | 1          | 0,5       |
| ABC        | 20 mg/ml; 300 mg  | 3 ml  | 3 ml                     | 4 ml     | 4 ml   | 6 ml       | 6 ml      | 0,5        | 0,5       | 1          | 0,5       |
| 3TC        | 10 mg/ml; 150 mg  | 3 ml  | 3 ml                     | 4 ml     | 4 ml   | 6 ml       | 6 ml      | 0,5        | 0,5       | 1          | 0,5       |
| d4T        | 1 mg/ml; 15 mg ou 20 mg   | 6 ml  | 6 ml                     | 9 ml     | 9 ml   | 1 (15 mg)  | 1 (15 mg) | 1 (20 mg)  | 1 (20 mg) | 1 (20 mg)  | 1 (20 mg) |
| NVP        | 10 mg/ml; 200 mg  | 5 ml  | 5 ml                     | 8 ml     | 8 ml   | 10 ml      | 10 ml     | 1          | 0,5       | 1          | 0,5       |
| ddl        | 10 mg/ml; 25 mg   | 3 ml <sup>a</sup>   | 3 ml <sup>a</sup>        | 5 ml     | 5 ml   | 6 ml       | 6 ml      | 4          | 3         | 4          | 4         |
| LPV/r      | 80/20 mg/ml   | 1 or 1,5 ml <sup>b</sup>  | 1 or 1,5 ml <sup>b</sup> | 1,5 ml   | 1,5 ml | 2 ml       | 2 ml      | 2,5 ml     | 2,5 ml    | 3 ml       | 3 ml      |

<sup>a</sup> Cette dose de ddl ne convient que pour l'enfant âgé de plus de 3 mois et pesant entre 5 kg et 5,9 kg.

<sup>b</sup> LPV/r en forme galénique liquide: entre 3 et 3,9 kg, utiliser 1 ml le matin et 1 ml le soir; entre 4 et 5,9 kg, utiliser 1,5 ml le matin et 1,5 ml le soir. De plus, il peut être nécessaire de donner des doses plus élevées de LPV/r quand celui-ci est administré en même temps que des médicaments inducteurs enzymatiques comme la NVP, l'EFV, le fosamprénavir (FPV), la rifampicine.

Tableau simplifié donnant le nombre de comprimés de formes galéniques solides adaptées aux besoins des enfants à administrer une fois par jour

| Médicament         | Dosage du comprimé ou de la gélule (mg) | Nombre de comprimés ou de gélules une fois par jour (par intervalle de poids) |                   |                   |                   |                   | Dosage du comprimé ou de la gélule (mg) | Nombre de comprimés ou de gélules une fois par jour (par intervalle de poids) |                   |
|--------------------|---|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---|---|-------------------|
|                    |   | 3–5,9 kg  | 6–9,9 kg          | 10–13,9 kg        | 14–19,9 kg        | 20–24,9 kg        |   |   | 25–34,9 kg        |
|                    |   | Une fois par jour   | Une fois par jour | Une fois par jour | Une fois par jour | Une fois par jour |   |   | Une fois par jour |
| <b>Un seul ARV</b> |   |   |                   |                   |                   |                   |   |   |                   |
| EFV <sup>a</sup>   | 200 mg                                  | NR  | NR                | 1                 | 1,5               | 1,5               | 200                                     | 2   |                   |
| ddl <sup>b</sup>   | 125 mg ou 200 mg GR                     | NR  | NR                | 1 (125 mg)        | 1 (200 mg)        | 2 (125 mg)        | 125 mg EC                               | 2   |                   |

<sup>a</sup> L'EFV n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans et pesant moins de 10 kg.

<sup>b</sup> Le ddl GR n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 10 kg ; cette dose n'est recommandée que pour les enfants de 10 kg et plus.  
NR non recommandé GR gastro-résistant

## Formes galéniques et dosage des ARV

### 1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

| 1.1 LAMIVUDINE (3TC)   |  |  |  |
|--|--|--|--|
| FORMES GALÉNIQUES  |  |  |  |
| Comprimés  | Gélules  | Liquide  | Association de médic. en doses fixes   |
| 150 mg   | Aucune   | 10 mg/ml   | <b>Bébé 30 mg de 3TC</b><br><b>Adulte 150 mg de 3TC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3TC+d4T+NVP</li> <li>• 3TC+d4T</li> <li>• 3TC+AZT+NVP</li> <li>• 3TC+AZT+ABC</li> <li>• 3TC+AZT</li> <li>• 3TC+ABC</li> </ul> <b>Junior 60 mg de 3TC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3TC+d4T+NVP</li> <li>• 3TC+d4T</li> </ul> |
| DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION   |  |  |  |
| <b>Doses cibles</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Âgé de moins de 30 jours : 2 mg/kg/dose deux fois par jour (cette dose doit être utilisée pour la prophylaxie chez le nourrisson au cours des 30 premiers jours de vie)</li> <li>• Âgé de plus de 30 jours : 4 mg/kg/dose deux fois par jour</li> <li>• Pesant plus de 50 kg : 150 mg deux fois par jour</li> </ul> <p>À noter : l'administration une fois par jour n'a pas encore été homologuée chez l'enfant, mais il existe des données de pharmacocinétique encourageantes portant sur des enfants passant à une seule prise par jour une fois la suppression virale obtenue sous TAR.</p> <b>Administration – comprimés pour adultes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peuvent être écrasés et le contenu mélangé à une petite quantité d'eau ou de nourriture et pris immédiatement</li> </ul> <b>Stockage</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conserver les comprimés/gélules à température ambiante (25°C ; fourchette 15–30°C).</li> <li>• Conserver les formes galéniques liquides à température ambiante (25°C ; fourchette 15–30°C).</li> <li>• Utiliser dans le mois qui suit l'ouverture.</li> </ul> |  |  |  |
| AUTRES COMMENTAIRES  |  |  |  |
| <b>Commentaires d'ordre général médicamenteuses</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien tolérée</li> <li>• Pas de restrictions alimentaires</li> <li>• Également active sur l'hépatite B</li> </ul>  | <b>Données de pharmacocinétique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponibles pour tous les âges</li> </ul> | <b>Principales interactions</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune</li> </ul> |  |

Références : [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_epivir.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_epivir.pdf)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

**LAMIVUDINE****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 6 semaines utilisant une forme liquide ou des comprimés adultes**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>4 mg/kg deux fois par jour<br>jusqu'à un maximum de 150 mg<br>deux fois par jour |                  | Dose<br>(ml ou comprimés) |       |
|--------------------------|-------------------|--|------------------|---------------------------|-------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique  |                  | Matin                     | Soir  |
| 3                        | 3,9               | 10   | mg/ml de liquide | 6 ml                      | 6 ml  |
| 4                        | 4,9               | 10   | mg/ml de liquide | 6 ml                      | 6 ml  |
| 5                        | 5,9               | 10   | mg/ml de liquide | 6 ml                      | 6 ml  |
| 6                        | 6,9               | 10   | mg/ml de liquide | 9 ml                      | 9 ml  |
| 7                        | 7,9               | 10   | mg/ml de liquide | 9 ml                      | 9 ml  |
| 8                        | 8,9               | 10   | mg/ml de liquide | 9 ml                      | 9 ml  |
| 9                        | 9,9               | 10   | mg/ml de liquide | 9 ml                      | 9 ml  |
| 10                       | 10,9              | 10   | mg/ml de liquide | 12 ml                     | 12 ml |
| 11                       | 11,9              | 10   | mg/ml de liquide | 12 ml                     | 12 ml |
| 12                       | 13,9              | 10   | mg/ml de liquide | 12 ml                     | 12 ml |
| 14                       | 16,9              | 300  | mg par comprimé  | ½                         | ½     |
| 17                       | 19,9              | 300  | mg par comprimé  | ½                         | ½     |
| 20                       | 24,9              | 300  | mg par comprimé  | 1                         | ½     |
| 25                       | 29,9              | 300  | mg par comprimé  | 1                         | 1     |
| 30                       | 34,9              | 300  | mg par comprimé  | 1                         | 1     |

## 1.2 STAVUDINE (d4T)

### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés | Gélules                 | Liquide | Association de médic. en doses fixes  |
|-----------|-------------------------|---------|---|
| Aucune    | 15 mg<br>20 mg<br>30 mg | 1 mg/ml | <b>Bébé 6 mg de d4T</b><br><b>Junior 12 mg de d4T</b><br><b>Adulte 30 mg de d4T</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• d4T+3TC+NVP</li><li>• d4T+3TC</li></ul> |

### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

#### Doses cibles

- Poids inférieur à 30 kg 1 mg/kg/dose deux fois par jour
- Poids supérieur à 30 kg 30 mg/dose deux fois par jour

À noter : l'administration une fois par jour n'a pas encore été homologuée chez l'enfant, mais il existe maintenant des données de pharmacocinétique encourageantes portant sur des enfants passant à une seule prise par jour une fois la suppression virale obtenue sous TAR.

- Adultes 30 mg/dose deux fois par jour

#### Administration – gélules

- Peuvent être ouvertes et mélangées à une petite quantité d'eau ou de nourriture et prises immédiatement (la solution obtenue est stable pendant 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur)

#### Administration – liquide

- Secouer vigoureusement la forme liquide avant chaque utilisation.

#### Stockage

- Conserver les gélules à température ambiante (25°C ; fourchette 15–30°C) dans un flacon fermé hermétiquement.
- Conserver la poudre pour solution à température ambiante (25°C ; fourchette 15–30°C) dans un flacon fermé hermétiquement (à l'abri de l'humidité).
- Après préparation, la solution doit être conservée au réfrigérateur (2–8°C) et dans le flacon original.
- Jeter toute solution qui n'a pas été utilisée après 30 jours.

### AUTRES COMMENTAIRES

#### Commentaires d'ordre général

- Bien tolérée à court terme, mais d'importants problèmes de toxicité à long terme
- Pas de restrictions alimentaires

#### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour tous les âges

#### Principales interactions médicamenteuses

- Ne pas utiliser ensemble le d4T et l'AZT du fait d'un effet antagoniste.

Références : [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_zerit.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_zerit.pdf)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

**STAVUDINE****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 6 semaines utilisant une forme liquide ou des gélules**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible 1 mg/kg deux fois par jour jusqu'à 30 mg deux fois par jour |                  | Dose (ml ou comprimés) |                   |
|--------------------------|-------------------|--|------------------|------------------------|-------------------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique  |                  | Limite inférieure      | Limite supérieure |
| 3                        | 3,9               | 1  | mg/ml de liquide | 6 ml                   | 6 ml              |
| 4                        | 4,9               | 1  | mg/ml de liquide | 6 ml                   | 6 ml              |
| 5                        | 5,9               | 1  | mg/ml de liquide | 6 ml                   | 6 ml              |
| 6                        | 6,9               | 1  | mg/ml de liquide | 9 ml                   | 9 ml              |
| 7                        | 7,9               | 1  | mg/ml de liquide | 9 ml                   | 9 ml              |
| 8                        | 8,9               | 1  | mg/ml de liquide | 9 ml                   | 9 ml              |
| 9                        | 9,9               | 1  | mg/ml de liquide | 9 ml                   | 9 ml              |
| 10                       | 10,9              | 15   | mg par gélule    | 1                      | 1                 |
| 11                       | 11,9              | 15   | mg par gélule    | 1                      | 1                 |
| 12                       | 13,9              | 15   | mg par gélule    | 1                      | 1                 |
| 14                       | 16,9              | 20   | mg par gélule    | 1                      | 1                 |
| 17                       | 19,9              | 20   | mg par gélule    | 1                      | 1                 |
| 20                       | 24,9              | 20   | mg par gélule    | 1                      | 1                 |
| 25                       | 29,9              | 30   | mg par gélule    | 1                      | 1                 |
| 30                       | 34,9              | 30   | mg par gélule    | 1                      | 1                 |

### 1.3 ZIDOVUDINE (AZT OU ZDV)

#### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

| Comprimés       | Gélules          | Liquide  | Association de médic. en doses fixes  |
|-----------------|------------------|----------|---|
| 60 mg<br>300 mg | 100 mg<br>250 mg | 10 mg/ml | <b>Bébé 60 mg d'AZT</b><br><b>Adulte 300 mg d'AZT</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• AZT+3TC+NVP</li><li>• AZT+3TC</li><li>• AZT+3TC+ABC</li></ul> |

#### Dose maximum 300 mg deux fois par jour

##### Doses cibles

- Forme liquide (administration orale) 180–240 mg/m<sup>2</sup> par dose, donnée deux fois par jour (dose totale journalière 360–480 mg/m<sup>2</sup>)
- En cas de suspicion d'atteinte du système nerveux chez l'enfant, utiliser une dose proche de la limite supérieure de la fourchette peut apporter des avantages.

##### Dose maximum

- 300 mg deux fois par jour

##### Dose de prévention de la TME

- Dose cible à prendre par voie orale : 4 mg/kg toutes les 12 heures à commencer dans les 12 heures suivant la naissance et à continuer jusqu'à l'âge de 6 semaines, selon les recommandations nationales
- Dose cible à administrer par voie intraveineuse : 1,5 mg/kg en perfusion de 30 minutes toutes les 6 heures jusqu'à ce que l'administration par voie orale soit possible
- Pour la prophylaxie de la TME, il est préférable d'utiliser la forme liquide (administration orale) car il n'est pas possible de donner des doses suffisamment précises au nourrisson en utilisant les comprimés pédiatriques.

##### Administration – gélules

- Peuvent être ouvertes et mélangées à de l'eau ou à une petite quantité de nourriture et prises immédiatement

##### Administration – comprimés

- Les comprimés à 60 mg sont sécables et peuvent être partagés.
- Les comprimés à 300 mg sont rarement marqués d'une rainure pour être partagés – ils peuvent être coupés en moitiés à la pharmacie en utilisant un coupe-comprimés.
- Peuvent être écrasés et mélangés à une petite quantité d'eau ou de nourriture et ingérés immédiatement
- Certaines formes galéniques d'associations de médicaments en doses fixes pédiatriques contenant cet ARV sont dispersibles.

##### Stockage

- Conserver les gélules à température ambiante (25°C ; fourchette 15–30°C) dans un flacon fermé hermétiquement (à l'abri de l'humidité).
- Conserver les comprimés à température ambiante (25°C ; fourchette 15–30°C).
- Forme liquide stable à température ambiante mais doit être stockée dans un flacon en verre à l'abri de la lumière.

### 1.3 ZIDOVDINE (AZT OU ZDV)

#### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

| Comprimés | Gélules | Liquide | Association de médic. en doses fixes |
|-----------|---------|---------|--------------------------------------|
|-----------|---------|---------|--------------------------------------|

#### AUTRES COMMENTAIRES

| Commentaires d'ordre général  | Données de pharmacocinétique   | Principales interactions médicamenteuses   |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Pas de restrictions alimentaires</li><li>• Utiliser avec précaution chez les enfants présentant une anémie du fait d'une possible atteinte de la moelle osseuse</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Disponibles pour tous les âges</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ne pas utiliser avec du d4T ou de la ribavirine.</li></ul> |

Références : [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_retrovir.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_retrovir.pdf)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>



**ZIDOVUDINE****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 6 semaines utilisant une forme galénique liquide ou des comprimés pour adultes**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>180–240 mg/m <sup>2</sup> deux fois<br>par jour |                  | Dose (ml ou comprimés) |       |
|--------------------------|-------------------|---|------------------|------------------------|-------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique   |                  | Matin                  | Soir  |
| 3                        | 3,9               | 10  | mg/ml de liquide | 6 ml                   | 6 ml  |
| 4                        | 4,9               | 10  | mg/ml de liquide | 6 ml                   | 6 ml  |
| 5                        | 5,9               | 10  | mg/ml de liquide | 6 ml                   | 6 ml  |
| 6                        | 6,9               | 10  | mg/ml de liquide | 9 ml                   | 9 ml  |
| 7                        | 7,9               | 10  | mg/ml de liquide | 9 ml                   | 9 ml  |
| 8                        | 8,9               | 10  | mg/ml de liquide | 9 ml                   | 9 ml  |
| 9                        | 9,9               | 10  | mg/ml de liquide | 9 ml                   | 9 ml  |
| 10                       | 10,9              | 10  | mg/ml de liquide | 12 ml                  | 12 ml |
| 11                       | 11,9              | 10  | mg/ml de liquide | 12 ml                  | 12 ml |
| 12                       | 13,9              | 10  | mg/ml de liquide | 12 ml                  | 12 ml |
| 14                       | 16,9              | 300   | mg par comprimé  | ½                      | ½     |
| 17                       | 19,9              | 300   | mg par comprimé  | ½                      | ½     |
| 20                       | 24,9              | 300   | mg par comprimé  | 1                      | ½     |
| 25                       | 29,9              | 300   | mg par comprimé  | 1                      | 1     |
| 30                       | 34,9              | 300   | mg par comprimé  | 1                      | 1     |

**ZIDOVUDINE****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 6 semaines utilisant une forme liquide ou des gélules**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>180–240 mg/m <sup>2</sup> deux fois<br>par jour |                  | Dose (ml or gélules) |      |
|--------------------------|-------------------|---|------------------|----------------------|------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique   |                  | Matin                | Soir |
| 3                        | 3,9               | 10  | mg/ml de liquide | 6 ml                 | 6 ml |
| 4                        | 4,9               | 10  | mg/ml de liquide | 6 ml                 | 6 ml |
| 5                        | 5,9               | 10  | mg/ml de liquide | 6 ml                 | 6 ml |
| 6                        | 6,9               | 10  | mg/ml de liquide | 9 ml                 | 9 ml |
| 7                        | 7,9               | 10  | mg/ml de liquide | 9 ml                 | 9 ml |
| 8                        | 8,9               | 100   | mg par gélule    | 1                    | 1    |
| 9                        | 9,9               | 100   | mg par gélule    | 1                    | 1    |
| 10                       | 10,9              | 100   | mg par gélule    | 1                    | 1    |
| 11                       | 11,9              | 100   | mg par gélule    | 1                    | 1    |
| 12                       | 13,9              | 100   | mg par gélule    | 1                    | 1    |
| 14                       | 16,9              | 100   | mg par gélule    | 2                    | 1    |
| 17                       | 19,9              | 100   | mg par gélule    | 2                    | 1    |
| 20                       | 24,9              | 100   | mg par gélule    | 2                    | 2    |
| 25                       | 29,9              | 100   | mg par gélule    | 2                    | 2    |
| 30                       | 34,9              | 100   | mg par gélule    | 3                    | 3    |

**ZIDOVUDINE****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 6 semaines utilisant des comprimés pédiatriques**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>180–240 mg/m <sup>2</sup> deux fois<br>par jour |                 | Dose (comprimés) |      |
|--------------------------|-------------------|---|-----------------|------------------|------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique   |                 | Matin            | Soir |
| 3                        | 3,9               | 60  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 4                        | 4,9               | 60  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 5                        | 5,9               | 60  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 6                        | 6,9               | 60  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 7                        | 7,9               | 60  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 8                        | 8,9               | 60  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 9                        | 9,9               | 60  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 10                       | 10,9              | 60  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 11                       | 11,9              | 60  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 12                       | 13,9              | 60  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 14                       | 16,9              | 60  | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 17                       | 19,9              | 60  | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 20                       | 24,9              | 60  | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 25                       | 29,9              | 300   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 30                       | 34,9              | 300   | mg par comprimé | 1                | 1    |

## 1.4 ABACAVIR (ABC)

### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés       | Gélules | Liquide  | Association de médic. en doses fixes   |
|-----------------|---------|----------|--|
| 60 mg<br>300 mg | Aucune  | 20 mg/ml | <b>Bébé 60 mg d'ABC</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ABC+AZT+3TC</li><li>• ABC+3TC</li></ul> <b>Adulte 300 mg d'ABC</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ABC+AZT+3TC</li><li>• ABC+3TC</li></ul> |

### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

#### Doses cibles

- Âge inférieur à 16 ans ou poids inférieur à 37,5 kg : 8 mg/kg/dose deux fois par jour

À noter : l'administration une fois par jour n'a pas encore été homologuée chez l'enfant, mais il existe maintenant des données de pharmacocinétique encourageantes.

#### Dose maximum

- Âge inférieur à 16 ans ou poids inférieur à 37,5 kg : 300 mg/dose deux fois par jour

#### Administration – comprimés

- Les comprimés à 60 mg sont sécables et peuvent être partagés.
- Les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à une petite quantité d'eau ou de nourriture et ingérés immédiatement.

#### Stockage

- Conserver les comprimés à température ambiante maintenue entre 20°C et 25°C.
- Conserver les formulations liquides à température ambiante maintenue entre 20 et 25°C.
- Les formes liquides peuvent être conservées au réfrigérateur mais ne doivent pas être congelées.

### AUTRES COMMENTAIRES

#### Commentaires d'ordre général

- Les parents/les personnes qui s'occupent de l'enfant doivent être prévenus d'une possible réaction d'hypersensibilité.
- Le dépistage du groupe HLA-B\*5701 peut permettre d'identifier les enfants qui sont le plus susceptibles de présenter une réaction d'hypersensibilité.
- En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité, l'ABC doit être interrompu de façon permanente.
- Pas de restrictions alimentaires

#### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les enfants de plus de 3 mois

#### Principales interactions médicamenteuses

- Aucune n'a été signalée

Références : [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_ziagen.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_ziagen.pdf)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

**ABACAVIR****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 6 semaines utilisant une forme liquide ou des comprimés pour adultes**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>< 16 ans ou < 37,5 kg : 8 mg/kg/dose donné<br>deux fois par jour<br>Dose maximum > 16 ans ou ≥ 37,5 kg : 300 mg/dose donné<br>deux fois par jour |                  | Dose (ml ou comprimé) |      |
|--------------------------|-------------------|--|------------------|-----------------------|------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique  |                  | Matin                 | Soir |
| 3                        | 3,9               | 20   | mg/ml de liquide | 3 ml                  | 3 ml |
| 4                        | 4,9               | 20   | mg/ml de liquide | 3 ml                  | 3 ml |
| 5                        | 5,9               | 20   | mg/ml de liquide | 3 ml                  | 3 ml |
| 6                        | 6,9               | 20   | mg/ml de liquide | 4 ml                  | 4 ml |
| 7                        | 7,9               | 20   | mg/ml de liquide | 4 ml                  | 4 ml |
| 8                        | 8,9               | 20   | mg/ml de liquide | 4 ml                  | 4 ml |
| 9                        | 9,9               | 20   | mg/ml de liquide | 4 ml                  | 4 ml |
| 10                       | 10,9              | 20   | mg/ml de liquide | 6 ml                  | 6 ml |
| 11                       | 11,9              | 20   | mg/ml de liquide | 6 ml                  | 6 ml |
| 12                       | 13,9              | 20   | mg/ml de liquide | 6 ml                  | 6 ml |
| 14                       | 16,9              | 300  | mg par comprimé  | ½                     | ½    |
| 17                       | 19,9              | 300  | mg par comprimé  | ½                     | ½    |
| 20                       | 24,9              | 300  | mg par comprimé  | 1                     | ½    |
| 25                       | 29,9              | 300  | mg par comprimé  | 1                     | 1    |
| 30                       | 34,9              | 300  | mg par comprimé  | 1                     | 1    |

**Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 6 semaines utilisant des comprimés pédiatriques**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>< 16 ans ou < 37,5 kg : 8 mg/kg/dose donné deux fois par jour<br>Dose maximum > 16 ans ou <sup>3</sup> 37,5 kg : 300 mg/dose donné deux fois par jour |                 | Dose (comprimés) |      |
|--------------------------|-------------------|---|-----------------|------------------|------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique   |                 | Matin            | Soir |
| 3                        | 3,9               | 60  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 4                        | 4,9               | 60  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 5                        | 5,9               | 60  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 6                        | 6,9               | 60  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 7                        | 7,9               | 60  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 8                        | 8,9               | 60  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 9                        | 9,9               | 60  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 10                       | 10,9              | 60  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 11                       | 11,9              | 60  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 12                       | 13,9              | 60  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 14                       | 16,9              | 60  | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 17                       | 19,9              | 60  | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 20                       | 24,9              | 60  | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 25                       | 29,9              | 300   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 30                       | 34,9              | 300   | mg par comprimé | 1                | 1    |

## 1.5 DIDANOSINE (ddl)

### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés (tamponnés) à croquer | Petites billes gastro-résistantes dans des gélules | Liquide  | Association de médic. en doses fixes |
|---------------------------------|--|----------|--------------------------------------|
| 25 mg                           | 125 mg   | 10 mg/ml | Aucune                               |
| 50 mg                           | 200 mg   |          |                                      |
| 100 mg                          | 250 mg   |          |                                      |
| 200 mg                          | 400 mg   |          |                                      |

### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

#### Doses cibles

- Âge inférieur à 3 mois : 50 mg/m<sup>2</sup>/dose deux fois par jour
- Âge entre 3 mois et 13 ans : 90–120 mg/m<sup>2</sup>/dose deux fois par jour

#### Dose maximum

- Âge de 13 ans ou plus, ou poids supérieur à 60 kg : 200 mg/dose deux fois par jour ou 400 mg une fois par jour

#### Administration – comprimés (tamponnés) à croquer

- Pour que le tampon soit efficace, il faut utiliser au moins deux comprimés du dosage approprié (ex. : si la dose pour l'enfant est de 50 mg, lui administrer deux comprimés à 25 mg au lieu d'un seul comprimé à 50 mg).
- Les comprimés de ddl doivent être croqués, écrasés ou dispersés dans de l'eau ou du jus dilué avant d'être pris.
- Les comprimés de ddl ne doivent pas être avalés en entier.

#### Administration – petites billes gastro-résistantes contenues dans des gélules (GR)

- Les gélules gastro-résistantes doivent être avalées entières. S'il n'y a pas d'autre option de traitement et que l'enfant est trop petit pour avaler des gélules, celles-ci peuvent être ouvertes et données avec une petite quantité de liquide ou de nourriture, mais pas avec un repas entier.
- Les petites billes qui se trouvent dans la gélule ne doivent pas être écrasées ni croquées ; si les gélules sont ouvertes, il faut saupoudrer ces petites billes sur de la nourriture de consistance molle qui ne devra pas être mâchée.
- Une fois ouvertes, les gélules doivent être ingérées immédiatement après avoir été mélangées.

#### Administration – liquide

- Cette forme galénique n'est pas facile à utiliser et doit être si possible évitée.
- Avant dispensation, le pharmacien doit préparer la poudre sèche en la mélangeant avec de l'eau purifiée afin d'obtenir un dosage initial de 20 mg/ml et immédiatement mélanger la solution obtenue avec un antiacide afin d'obtenir un dosage de 10 mg/ml.

#### Stockage

- Conserver la forme liquide au réfrigérateur (2–8°C).
- La forme liquide est stable pendant 30 jours (secouer vigoureusement avant utilisation).
- Jeter toute forme liquide qui n'a pas été utilisée après 30 jours.

## 1.5 DIDANOSINE (ddl)

### FORMES GALÉNIQUES

|  |   |                |   |
|--|---|----------------|---|
| <b>Comprimés<br/>(tamponnés)<br/>à croquer</b> | <b>Petites billes<br/>gastro-résistantes<br/>dans des gélules</b> | <b>Liquide</b> | <b>Association de médic.<br/>en doses fixes</b> |
|--|---|----------------|---|

### AUTRES COMMENTAIRES

#### Commentaires d'ordre général

- Le ddl se dégrade rapidement sauf s'il est donné en formulation gastro-résistante, ou en combinaison avec un tampon ou des antiacides.
- Cet effet est probablement moins marqué chez l'enfant, et il n'est pas forcément nécessaire d'administrer le ddl à jeun.

#### Données de pharmacocinétique

- Données de pharmacocinétique disponibles pour tous les âges. Elles sont cependant variables chez l'enfant de moins de 2 semaines.

#### Principales interactions médicamenteuses

- Il est recommandé de ne pas prendre de TDF ou de ribavirine avec le ddl.

Références: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_videx\\_ec.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_videx_ec.pdf)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>



**DIDANOSINE****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 3 mois utilisant une forme liquide ou des comprimés à croquer**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>3 mois à < 13 ans : 90–120 mg/m <sup>2</sup> /<br>dose deux fois par jour |                  | Dose (ml ou comprimés) |      |
|--------------------------|-------------------|---|------------------|------------------------|------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique   |                  | Matin                  | Soir |
| 3                        | 3,9               | 10  | mg/ml de liquide | NR                     | NR   |
| 4                        | 4,9               | 10  | mg/ml de liquide | NR                     | NR   |
| 5                        | 5,9               | 10  | mg/ml de liquide | 3 ml                   | 3 ml |
| 6                        | 6,9               | 10  | mg/ml de liquide | 5 ml                   | 5 ml |
| 7                        | 7,9               | 10  | mg/ml de liquide | 5 ml                   | 5 ml |
| 8                        | 8,9               | 10  | mg/ml de liquide | 5 ml                   | 5 ml |
| 9                        | 9,9               | 10  | mg/ml de liquide | 5 ml                   | 5 ml |
| 10                       | 10,9              | 10  | mg/ml de liquide | 6 ml                   | 6 ml |
| 11                       | 11,9              | 10  | mg/ml de liquide | 6 ml                   | 6 ml |
| 12                       | 13,9              | 10  | mg/ml de liquide | 6 ml                   | 6 ml |
| 14                       | 16,9              | 25  | mg par comprimé  | 4                      | 3    |
| 17                       | 19,9              | 25  | mg par comprimé  | 4                      | 3    |
| 20                       | 24,9              | 25  | mg par comprimé  | 4                      | 4    |
| 25                       | 29,9              | 25  | mg par comprimé  | 5                      | 5    |
| 30                       | 34,9              | 25  | mg par comprimé  | 5                      | 5    |

**Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 3 mois utilisant des comprimés à croquer**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>3 mois à < 13 ans : 90–120 mg/m <sup>2</sup> /<br>dose deux fois par jour |                 | Dose (comprimés) |      |
|--------------------------|-------------------|---|-----------------|------------------|------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique   |                 | Matin            | Soir |
| 3                        | 3,9               | 25  | mg par comprimé | NR               | NR   |
| 4                        | 4,9               | 25  | mg par comprimé | NR               | NR   |
| 5                        | 5,9               | 25  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 6                        | 6,9               | 25  | mg par comprimé | 3                | 2    |
| 7                        | 7,9               | 25  | mg par comprimé | 3                | 2    |
| 8                        | 8,9               | 25  | mg par comprimé | 3                | 2    |
| 9                        | 9,9               | 25  | mg par comprimé | 3                | 2    |
| 10                       | 10,9              | 25  | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 11                       | 11,9              | 25  | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 12                       | 13,9              | 25  | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 14                       | 16,9              | 25  | mg par comprimé | 4                | 3    |
| 17                       | 19,9              | 25  | mg par comprimé | 4                | 3    |
| 20                       | 24,9              | 25  | mg par comprimé | 4                | 4    |
| 25                       | 29,9              | 25  | mg par comprimé | 5                | 5    |
| 30                       | 34,9              | 25  | mg par comprimé | 5                | 5    |

À noter: il est possible de remplacer les comprimés à croquer de 25 mg par d'autres comprimés d'un dosage différent, mais la dose prise le matin et le soir doit être la même et comprendre au moins deux comprimés.  
NR: non recommandé

**DIDANOSINE****Doses recommandées à donner une fois par jour en fonction des intervalles de poids en utilisant des gélules gastro-résistantes**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>240–300 mg/m <sup>2</sup> /jour |                  | Dose (ml ou comprimés) |
|--------------------------|-------------------|---|------------------|------------------------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique                               |                  | Matin ou soir          |
| 3                        | 3,9               | NR  |                  | NR                     |
| 4                        | 4,9               | NR  |                  | NR                     |
| 5                        | 5,9               | NR  |                  | NR                     |
| 6                        | 6,9               | NR  |                  | NR                     |
| 7                        | 7,9               | NR  |                  | NR                     |
| 8                        | 8,9               | NR  |                  | NR                     |
| 9                        | 9,9               | NR  |                  | NR                     |
| 10                       | 10,9              | 125   | mg par gélule GR | 1                      |
| 11                       | 11,9              | 125   | mg par gélule GR | 1                      |
| 12                       | 13,9              | 125   | mg par gélule GR | 1                      |
| 14                       | 16,9              | 200   | mg par gélule GR | 1                      |
| 17                       | 19,9              | 200   | mg par gélule GR | 1                      |
| 20                       | 24,9              | 125   | mg par gélule GR | 2                      |
| 25                       | 29,9              | 125   | mg par gélule GR | 2                      |
| 30                       | 34,9              | 125   | mg par gélule GR | 2                      |

NR: non recommandé

## 1.6 EMTRICITABINE (FTC)

### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés | Gélules | Liquide  | Association de médic. en doses fixes |
|-----------|---------|----------|--------------------------------------|
| Aucune    | 200 mg  | 10 mg/ml | None                                 |

### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

#### Doses cibles

- Liquide 6 mg/kg
- Gélules 200 mg par gélule une fois par jour (poids supérieur à 33 kg)

#### Stockage

- Conserver les gélules à 25°C (fourchette 15–30°C).
- Les formes liquides doivent être conservées au réfrigérateur (2–8°C).
- Les formes liquides doivent être utilisées dans les 3 mois si elles ne sont pas conservées au réfrigérateur.

### AUTRES COMMENTAIRES

#### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les enfants âgés de 3 mois à 18 ans

#### Principales interactions médicamenteuses

- Aucune n'a été signalée

Références : [http://www.gilead.com/pdf/emtriva\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/pdf/emtriva_pi.pdf)  
<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/4/e827>

## 1.7 TÉNOFOVIR (TDF)

### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés | Gélules | Liquide | Association de médic. en doses fixes  |
|-----------|---------|---------|---|
| 300 mg    | Aucune  | Aucune  | <b>Adulte 300 mg de TDF</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• TDF+FTC+EFV</li><li>• TDF+FTC</li><li>• TDF+3TC</li><li>• TDF+3TC+EFV</li></ul> |

### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

#### Doses cibles

- 300 mg/jour pour les enfants âgés de 12 ans ou plus

#### Stockage

- Conserver les comprimés à 25°C (fourchette 15–30°C).

### AUTRES COMMENTAIRES

#### Commentaires d'ordre général

- Le TDF est l'ARV privilégié chez l'enfant présentant une hépatite B et âgé de plus de 12 ans.

#### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les enfants de 12 ans et plus

#### Principales interactions médicamenteuses

- Aucune n'a été signalée

Référence : [http://www.gilead.com/pdf/viread\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf)

## 2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

### 2.1 ÉFAVIRENZ (EFV)

#### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés        | Gélules                   | Liquide  | Association de médic. en doses fixes   |
|------------------|---------------------------|----------|--|
| 200 mg<br>600 mg | 50 mg<br>100 mg<br>200 mg | 30 mg/ml | <b>Adulte 600 mg d'EFV</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• EFV+TDF+FTC</li><li>• EFV+TDF+3TC</li></ul> |

#### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

##### Doses cibles

- Liquide 19,5 mg/kg/jour ou
- Gélule/comprimé 15 mg/kg/jour une fois par jour
- Poids supérieur à 40 kg 600 mg une fois par jour

##### Administration – comprimés

- Comprimés 200 mg sécables en 4 morceaux.

##### Administration – gélules

- Les gélules peuvent être ouvertes et mélangées à une petite quantité de nourriture ou de liquide ; leur goût est très poivré, mais il peut être masqué en les mélangeant à des aliments sucrés.

##### Stockage

- Conserver à 25°C (fourchette 15–30°C)

#### AUTRES COMMENTAIRES

##### Commentaires d'ordre général

- L'EFV peut être donné avec de la nourriture, notamment avec un repas riche en graisses, ce qui permet d'augmenter l'absorption de 50% en moyenne

##### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les enfants de plus de 3 ans
- Les données disponibles concernant les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 10 kg ne sont pas suffisantes

##### Principales interactions médicamenteuses

- Il est recommandé de ne pas prendre d'amodiaquine avec l'EFV.

Références : [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_sustiva.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_sustiva.pdf)  
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/10381>  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

**ÉFAVIRENZ****Doses de maintenance recommandées en fonction des intervalles de poids pour les enfants**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>15 mg/kg/jour (gélule/comprimé)<br>Poids > 40 kg : 600 mg une fois<br>par jour |                 | Dose (comprimés)  |
|--------------------------|-------------------|--|-----------------|-------------------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique  |                 | Une fois par jour |
| 3                        | 3,9               | NR   |                 | NR                |
| 4                        | 4,9               | NR   |                 | NR                |
| 5                        | 5,9               | NR   |                 | NR                |
| 6                        | 6,9               | NR   |                 | NR                |
| 7                        | 7,9               | NR   |                 | NR                |
| 8                        | 8,9               | NR   |                 | NR                |
| 9                        | 9,9               | NR   |                 | NR                |
| 10                       | 10,9              | 200  | mg par comprimé | 1                 |
| 11                       | 11,9              | 200  | mg par comprimé | 1                 |
| 12                       | 13,9              | 200  | mg par comprimé | 1                 |
| 14                       | 16,9              | 200  | mg par comprimé | 1,5               |
| 17                       | 19,9              | 200  | mg par comprimé | 1,5               |
| 20                       | 24,9              | 200  | mg par comprimé | 1,5               |
| 25                       | 29,9              | 200  | mg par comprimé | 2                 |
| 30                       | 34,9              | 200  | mg par comprimé | 2                 |

NR: non recommandé

## 2.2 NÉVIRAPINE (NVP)

### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés       | Gélules | Liquide  | Association de médic. en doses fixes   |
|-----------------|---------|----------|--|
| 50 mg<br>200 mg | Aucune  | 10 mg/ml | <b>Bébé 50 mg de NVP</b><br><b>Adulte 200 mg de NVP</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• NVP+d4T+3TC</li><li>• NVP+AZT+3TC</li></ul> <b>Junior 100 mg NVP</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• NVP+d4T+3TC</li></ul> |

### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

#### Doses cibles - traitement de maintenance

- 160–200 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à une dose maximum de 200 mg deux fois par jour

#### Doses cibles – prophylaxie

L'objectif est d'avoir une exposition de 100 ng/ml

- De la naissance à l'âge de 6 semaines :
  - poids inférieur à 2,5 kg 10 mg par jour
  - poids supérieur à 2,5 kg 15 mg par jour
- Entre 6 semaines et 6 mois 20 mg par jour
- Entre 6 mois et 9 mois 30 mg par jour
- De 9 mois à l'arrêt de l'allaitement au sein 40 mg par jour

#### Cas particuliers de la PTME chez le nourrisson

- Donner la première dose le plus tôt possible après l'accouchement, de préférence dans les 6 heures.
- Si l'on ne dispose pas du poids du nourrisson, administrer 1 ml de la forme liquide, puis suivre les recommandations nationales de PTME concernant l'administration de cet ARV.

#### Cas particuliers du traitement de maintenance

- Dose lors de la phase de démarrage : au cours des 14 premiers jours, ne pas donner la dose de NVP du soir. Si la dose du matin est différente de la dose du soir, donner la dose la plus élevée le matin et ne pas donner la dose du soir.
- Dose de maintenance : la dose cible est de 160–200 mg/m<sup>2</sup> donnée deux fois par jour et augmentée chez le jeune enfant (dose plus intensive).
- En cas de survenue de rash modéré au cours des 14 premiers jours de la phase de démarrage, continuer à donner la NVP une fois par jour et n'augmenter la dose qu'une fois que ces rashes ont disparu et que la dose est bien tolérée. Arrêter la NVP en cas de rash sévère (notamment s'il est accompagné de fièvre, de phlyctènes ou d'ulcérations des muqueuses).

#### Administration – comprimés

- Certains fabricants produisent des comprimés sécables à 200 mg qui peuvent être partagés en deux morceaux de taille égale. D'autres préparations ne disposent pas d'une rainure pour être partagées ; elles devront si possible être partagées en utilisant un coupe-comprimés. Les morceaux de comprimés peuvent être écrasés et mélangés à une petite quantité d'eau ou de nourriture et ingérés immédiatement.
- Les comprimés à 50 mg sont sécables et peuvent être partagés.

#### Administration – liquide

- Utiliser une seringue à usage oral ou un verre doseur.
- Secouer vigoureusement avant utilisation.

#### Stockage

- Conserver la forme liquide à 25°C (fourchette 15–30°C).
- Chaque bouteille de liquide doit être utilisée dans les 6 mois suivant son ouverture.



## 2.2 NÉVIRAPINE (NVP)

### AUTRES COMMENTAIRES

#### Commentaires d'ordre général

- Il faut prévenir les parents que des rashes sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, peuvent survenir au cours des 14 jours de la phase de démarrage du traitement. Pour réduire la fréquence de ces rashes, la dose de démarrage n'est donnée qu'une fois par jour.
- Si l'enfant présente un rash sévère, la NVP doit être arrêtée de façon permanente et ne jamais être reprise.
- Peut être donnée sans prendre en compte les repas (pas de restriction alimentaire).

#### Données de pharmacocinétique

- Disponibles depuis la naissance

#### Principales interactions médicamenteuses

- Éviter de donner de la NVP en cas de prise de rifampicine ; la NVP a aussi des interactions avec le kétoconazole.

Références : <http://bidocs.boehringer-ingenelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/PIs/Viramune/Viramune.pdf>  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

## NÉVIRAPINE

Doses de maintenance recommandées en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 6 semaines utilisant une forme liquide ou des comprimés pour adultes

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>160–200 mg/m <sup>2</sup> jusqu'à un maximum<br>de 200 mg deux fois par jour |                  | Dose (ml ou comprimés) |       |
|--------------------------|-------------------|--|------------------|------------------------|-------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | forme galénique  |                  | Matin                  | Soir  |
| 3                        | 3,9               | 10   | mg/ml de liquide | 5 ml                   | 5 ml  |
| 4                        | 4,9               | 10   | mg/ml de liquide | 5 ml                   | 5 ml  |
| 5                        | 5,9               | 10   | mg/ml de liquide | 5 ml                   | 5 ml  |
| 6                        | 6,9               | 10   | mg/ml de liquide | 8 ml                   | 8 ml  |
| 7                        | 7,9               | 10   | mg/ml de liquide | 8 ml                   | 8 ml  |
| 8                        | 8,9               | 10   | mg/ml de liquide | 8 ml                   | 8 ml  |
| 9                        | 9,9               | 10   | mg/ml de liquide | 8 ml                   | 8 ml  |
| 10                       | 10,9              | 10   | mg/ml de liquide | 10 ml                  | 10 ml |
| 11                       | 11,9              | 10   | mg/ml de liquide | 10 ml                  | 10 ml |
| 12                       | 13,9              | 10   | mg/ml de liquide | 10 ml                  | 10 ml |
| 14                       | 16,9              | 200  | mg par comprimé  | 1                      | ½     |
| 17                       | 19,9              | 200  | mg par comprimé  | 1                      | ½     |
| 20                       | 24,9              | 200  | mg par comprimé  | 1                      | ½     |
| 25                       | 29,9              | 200  | mg par comprimé  | 1                      | 1     |
| 30                       | 34,9              | 200  | mg par comprimé  | 1                      | 1     |

**NÉVIRAPINE****Doses de maintenance recommandées en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 6 semaines utilisant des comprimés pédiatriques ou pour adultes**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>160–200 mg/m <sup>2</sup> jusqu'à un maximum<br>de 200 mg deux fois par jour |                 | Dose (comprimés) |      |
|--------------------------|-------------------|--|-----------------|------------------|------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique  |                 | Matin            | Soir |
| 3                        | 3,9               | 50   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 4                        | 4,9               | 50   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 5                        | 5,9               | 50   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 6                        | 6,9               | 50   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 7                        | 7,9               | 50   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 8                        | 8,9               | 50   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 9                        | 9,9               | 50   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 10                       | 10,9              | 50   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 11                       | 11,9              | 50   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 12                       | 13,9              | 50   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 14                       | 16,9              | 50   | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 17                       | 19,9              | 50   | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 20                       | 24,9              | 50   | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 25                       | 29,9              | 200  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 30                       | 34,9              | 200  | mg par comprimé | 1                | 1    |

## 2.3 ÉTRAVIRINE (ETV)

### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés       | Gélules | Liquide | Association de médic. en doses fixes |
|-----------------|---------|---------|--------------------------------------|
| 25 mg<br>100 mg | Aucune  | Aucune  | Aucune                               |

### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

#### Doses cibles

- 5,2 mg/kg deux fois par jour à partir de l'âge de 6 ans jusqu'à une dose maximum d'adulte de 200 mg deux fois par jour

#### Administration – comprimés

- Les comprimés sont sécables.
- Les comprimés sont dispersibles dans l'eau.

#### Stockage

- Conserver les comprimés à 25°C (fourchette 15–30°C) dans un flacon fermé hermétiquement (à l'abri de l'humidité).

### AUTRES COMMENTAIRES

#### Commentaires d'ordre général

- Bien tolérée et n'a pas de goût
- Son innocuité et son efficacité ne sont pas encore complètement établies chez le jeune enfant.

#### Principales interactions médicamenteuses

- Rifampicine et rifabutine

Références : [http://www.intelence-info.com/intelence/assets/pdf/INTELENCE\\_PI.pdf](http://www.intelence-info.com/intelence/assets/pdf/INTELENCE_PI.pdf) (comprimés de 100 mg)  
Konigs et al. *Pharmacokinetics and dose selection of etravirine in HIV-infected children between 6 and 17 years, inclusive*. Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, Canada. Février 2009.

### 3. Inhibiteurs de la protéase (IP)

| 3.1 SAQUINA VIR (SQV) GÉLULES DURES   |               |         |                                      |
|---|---------------|---------|--------------------------------------|
| FORMES GALÉNIQUES   |               |         |                                      |
| Comprimés   | Gélules dures | Liquide | Association de médic. en doses fixes |
| 500 mg  | 200 mg        | Aucune  | Aucune                               |
| DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION  |               |         |                                      |
| <b>Doses cibles – gélules dures</b>   |               |         |                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>La dose utilisée dans les études est de 33 mg/kg trois fois par jour.</li></ul>   |               |         |                                      |
| <b>Administration – comprimés</b>   |               |         |                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>En général pris en même temps que le RTV</li><li>Pour améliorer son absorption, doit être pris en même temps que de la nourriture ; il est suggéré de le prendre dans les deux heures suivant un repas.</li></ul>   |               |         |                                      |
| <b>Stockage</b>   |               |         |                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Conserver les gélules à température ambiante (25°C ; fourchette 15–30°C) dans un flacon fermé hermétiquement (à l'abri de l'humidité).</li><li>Les gélules dures de SQV n'ont pas besoin d'être conservées au réfrigérateur.</li></ul>                      |               |         |                                      |
| AUTRES COMMENTAIRES   |               |         |                                      |
| <b>Commentaires d'ordre général</b>   |               |         |                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>N'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché pour être utilisé chez l'enfant de moins de 16 ans ou dont le poids est inférieur à 25 kg</li><li>Son innocuité et son efficacité ne sont pas encore complètement établies chez le jeune enfant</li></ul> |               |         |                                      |
| <b>Principales interactions médicamenteuses</b>   |               |         |                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Aucune n'a été signalée</li></ul>   |               |         |                                      |

Références : <http://www.gene.com/gene/products/information/invirase/pdf/pi.pdf>  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

### 3.2 LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/r) (CO-FORMULATION)

#### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés en co-formulation et thermostables  | Gélules | Liquide                     | Association de médic. en doses fixes |
|---|---------|-----------------------------|--------------------------------------|
| <b>Pédiatrique</b><br>LPV 100 mg/RTV 25 mg<br><br><b>Adulte</b><br>LPV 200 mg/RTV 50 mg | Aucune  | LPV 80 mg/ml + RTV 20 mg/ml | Aucune                               |

#### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

##### Doses cibles de LPV

- 230–350 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour

##### Dose maximum

- LPV 400 mg + RTV 100 mg deux fois par jour

##### Administration – comprimés

- Doivent être administrés intacts (ne peuvent être partagés ou écrasés)

##### Administration – liquide

- Secouer vigoureusement avant utilisation

##### Stockage

- Forme liquide : doit être conservée au réfrigérateur.
- Peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant 2 mois (se dégrade plus rapidement si la température est > 25°C).
- Comprimés : il n'est pas recommandé de les conserver exposés plus de 2 semaines à un taux d'humidité élevé.

#### AUTRES COMMENTAIRES

##### Commentaires d'ordre général

- Il peut être nécessaire de donner des doses plus élevées de LPV/r quand celui-ci est administré en même temps que des médicaments inducteurs enzymatiques comme la NVP, l'EFV, le FPV, la rifampicine.
- Pas de restrictions alimentaires, mais il a été noté que sa biodisponibilité est augmentée quand il est pris avec de la nourriture.
- Doit être pris avec de la nourriture.
- En l'absence de jeûne, la biodisponibilité de la forme liquide de LPV/r est inférieure de 22 % à celle des comprimés de LPV/r.
- Les quantités à prendre sont réduites, mais le goût est amer.
- L'administration en une prise par jour n'est homologuée ni chez le nourrisson ni chez l'enfant.
- La forme liquide de LPV/r contient une forte concentration d'alcool.

##### Données de pharmacocinétique

- Disponibles à partir de l'âge de 14 jours.

##### Principales interactions médicamenteuses

- Il n'est pas recommandé de prendre cet ARV en même temps que la rifampicine, l'oméprazole ou la simvastatine

Références : <http://www.rxabbott.com/pdf/kaletatrabpi.pdf>  
[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

**LOPINAVIR/RITONAVIR****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 6 semaines utilisant une forme liquide**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>230–350 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour |                   | Dose (ml) |        |
|--------------------------|-------------------|--|-------------------|-----------|--------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique  |                   | Matin     | Soir   |
| 3                        | 3,9               | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 1 ml      | 1 ml   |
| 4                        | 4,9               | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 1,5 ml    | 1,5 ml |
| 5                        | 5,9               | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 1,5 ml    | 1,5 ml |
| 6                        | 6,9               | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 1,5 ml    | 1,5 ml |
| 7                        | 7,9               | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 1,5 ml    | 1,5 ml |
| 8                        | 8,9               | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 1,5 ml    | 1,5 ml |
| 9                        | 9,9               | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 1,5 ml    | 1,5 ml |
| 10                       | 10,9              | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 2 ml      | 2 ml   |
| 11                       | 11,9              | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 2 ml      | 2 ml   |
| 12                       | 13,9              | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 2 ml      | 2 ml   |
| 14                       | 16,9              | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 2,5 ml    | 2,5 ml |
| 17                       | 19,9              | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 2,5 ml    | 2,5 ml |
| 20                       | 24,9              | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 3 ml      | 3 ml   |
| 25                       | 29,9              | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 3,5 ml    | 3,5 ml |
| 30                       | 34,9              | 80 mg LPV/20 mg RTV  | par ml de liquide | 4 ml      | 4 ml   |

**LOPINAVIR/RITONAVIR****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids pour les enfants > 6 semaines utilisant des comprimés pédiatriques**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible<br>230–350 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour |              | Dose (comprimés) |      |
|--------------------------|-------------------|--|--------------|------------------|------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique  |              | Matin            | Soir |
| 3                        | 3,9               | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | NR               | NR   |
| 4                        | 4,9               | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | NR               | NR   |
| 5                        | 5,9               | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | NR               | NR   |
| 6                        | 6,9               | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | NR               | NR   |
| 7                        | 7,9               | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | NR               | NR   |
| 8                        | 8,9               | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | NR               | NR   |
| 9                        | 9,9               | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | NR               | NR   |
| 10                       | 10,9              | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | 2                | 1    |
| 11                       | 11,9              | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | 2                | 1    |
| 12                       | 13,9              | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | 2                | 1    |
| 14                       | 16,9              | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | 2                | 2    |
| 17                       | 19,9              | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | 2                | 2    |
| 20                       | 24,9              | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | 2                | 2    |
| 25                       | 29,9              | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | 3                | 3    |
| 30                       | 34,9              | 100 mg LPV/25 mg RTV                                       | par comprimé | 3                | 3    |

À noter : Les enfants de 14 à 24,9 kg peuvent recevoir des comprimés pour adultes (200 mg LPV/50 mg RTV), 1 comprimé matin et soir.

Les enfants de 25 à 34,9 kg peuvent recevoir des comprimés pour adultes (200 mg LPV/50 mg RTV), 2 comprimés le matin et 1 comprimé le soir.



### 3.3 RITONAVIR (RTV)

#### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés en co-formulation                  | Comprimés thermostables | Liquide  | Association de médic. en doses fixes |
|--|-------------------------|----------|--------------------------------------|
| <b>Pédiatrique</b><br>100 mg LPV + 25 mg RTV | 100 mg                  | 80 mg/ml | Aucune                               |
| <b>Adulte</b><br>200 mg LPV + 50 mg RTV      |                         |          |                                      |

#### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

##### Doses cibles

- Le RTV est utilisé pour potentialiser d'autres inhibiteurs de la protéase.

##### Administration – comprimés

- Doivent être administrés intacts (ne peuvent être partagés ou écrasés)

##### Administration – liquide

- La forme liquide peut être prise seule ou mélangée à du lait ou de la nourriture, mais ne doit pas être mélangée à de l'eau ou à d'autres types de boissons.
- La forme liquide a mauvais goût et son excipient contient 43 % d'alcool.

##### Stockage

- Conserver les comprimés entre 20 C et 25°C (fourchette 15–30°C). Il est recommandé de ne pas les laisser en dehors d'un flacon hermétique et exposés à un taux élevé d'humidité pendant plus de 2 semaines.
- Conserver la forme liquide à température ambiante (20–25°C). Ne pas conserver au réfrigérateur. Secouer vigoureusement avant utilisation. Éviter l'exposition à une forte chaleur. S'assurer que le bouchon du flacon est fermé à fond.
- La forme liquide doit être conservée à l'abri de la lumière.

#### AUTRES COMMENTAIRES

##### Commentaires d'ordre général

- Le profil d'événements indésirables observé au cours des essais cliniques et des enquêtes réalisées après sa commercialisation est similaire à celui observé chez l'adulte.
- Doit être pris avec de la nourriture.

##### Données de pharmacocinétique

- Disponible pour le nourrisson et pour l'enfant

##### Principales interactions médicamenteuses

- Aucune n'a été signalée

Références : <http://www.rxabbott.com/pdf/kaletatapi.pdf>  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

### 3.4 DARUNAVIR (DRV)

#### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés enrobés                             | Gélules | Liquide | Association de médic. en doses fixes |
|---|---------|---------|--------------------------------------|
| 75 mg<br>150 mg<br>300 mg<br>400 mg<br>600 mg | Aucune  | Aucune  | Aucune                               |

#### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

##### Doses cibles

- 10–20 mg/kg deux fois par jour

##### Dose maximum

- 600 mg de DRV et 100 mg de RTV deux fois par jour

##### Administration – comprimés

- Doit être donné plus d'une fois par jour chez l'enfant.
- Doit être pris avec de la nourriture.

##### Stockage

- Conserver à 25°C (fourchette 15–30°C).

#### AUTRES COMMENTAIRES

##### Commentaires d'ordre général

- Le RTV augmente le métabolisme et l'absorption ; il doit être donné avec chaque dose de DRV.
- Le meilleur rapport DRV sur RTV est de 8 pour 1. Le fait d'ajouter de plus grandes quantités de RTV ne permet pas d'augmenter davantage le taux de DRV.
- Les parents ou les personnes qui s'occupent de l'enfant doivent être prévenus de la survenue possible de rashes.
- Dans de rares cas, le DRV a été la cause de problèmes hépatiques.

##### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les enfants à partir de l'âge de 6 ans.

##### Principales interactions médicamenteuses

- Aucune n'a été signalée

Référence : [http://www.prezista.com/prezista/documents/us\\_package\\_insert.pdf](http://www.prezista.com/prezista/documents/us_package_insert.pdf)

### 3.5 ATAZANAVIR (ATV)

#### FORMES GALÉNIQUES

| Comprimés enrobés | Gélules                              | Liquide | Association de médic. en doses fixes |
|-------------------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|
| Aucune            | 100 mg<br>150 mg<br>200 mg<br>300 mg | Aucune  | Aucune                               |

#### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

##### Doses cibles ATV/RTV

Enfant n'ayant jamais reçu de TAR

- Poids de 15 kg à moins de 25 kg : 150 mg ATV/80 mg RTV
- Poids de 25 kg à moins de 32 kg : 200 mg ATV/100 mg RTV
- Poids de 32 kg à moins de 39 kg : 250 mg ATV/100 mg RTV

##### Enfant ayant déjà reçu un TAR

- Poids de 25 kg à moins de 32 kg : 200 mg ATV/100 mg RTV
- Poids de 32 kg à moins de 39 kg : 250 mg ATV/100 mg RTV

##### Dose maximum

- ATV 300 mg/RTV 100 mg une fois par jour

##### Administration

- Doit être pris avec de la nourriture

##### Stockage

- Conserver les gélules à 25°C (fourchette 15–30°C).

#### AUTRES COMMENTAIRES

##### Commentaires d'ordre général

- Doit être associé à du RTV quand il est utilisé chez l'enfant
- Recommandé chez l'enfant de 6 à < 18 ans
- Ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 mois du fait du risque d'ictère nucléaire. Les données concernant son utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans ne sont pas suffisantes.
- Le dosage varie en fonction du poids de l'enfant (8,5 mg/kg quand le poids est de 15 kg à moins de 20 kg, et de 7 mg/kg quand le poids est de 20 kg ou plus)

##### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les enfants de 3 mois à 21 ans.

##### Principales interactions médicamenteuses

- Aucune n'a été signalée

Référence : [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_reyataz.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf)

#### 4. Associations de médicaments en doses fixes

Le traitement antirétroviral demande habituellement l'utilisation d'au moins trois ARV. Cela implique alors souvent de prendre chaque jour un grand nombre de comprimés ou de gélules. Grâce aux associations de médicaments ARV en doses fixes, il est possible de ne prendre le traitement qu'une à deux fois par jour ; ceci permet d'obtenir une meilleure observance du traitement, d'améliorer de ce fait son efficacité et de diminuer le risque de survenue de résistances. Les associations de médicaments en doses fixes coûtent moins cher que les ARV achetés individuellement ; leur utilisation doit donc permettre d'atténuer certaines inquiétudes quant à l'organisation logistique de certains programmes, notamment en ce qui concerne l'approvisionnement en ARV et la livraison de ces médicaments. L'OMS encourage l'utilisation d'associations de médicaments en doses fixes quand un test d'assurance qualité a été réalisé avec succès, quand la bioéquivalence a été prouvée et quand leur utilisation présente des avantages opérationnels. Toutes les associations de médicaments en doses fixes n'ont pas été évaluées par l'OMS pour une préqualification. Des informations et la liste actuelle des ARV préqualifiés sont disponibles sur le site Web : <http://mednet3.who.int/prequal/>.

Les pays qui n'ont pas encore inclus d'associations de médicaments en doses fixes dans le formulaire pharmaceutique national sont encouragés à le faire.

## 4.1 ZIDOVUDINE (AZT) PLUS LAMIVUDINE (3TC)

### FORMES GALÉNIQUES

#### Comprimés d'association de médicaments en doses fixes

AZT 60 mg + 3TC 30 mg

AZT 300 mg + 3TC 150 mg

### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

#### Doses cibles

- AZT 180–240 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour
- 3TC 4 mg/kg deux fois par jour

#### Dose maximum

- 1 comprimé adulte/dose deux fois par jour

#### Administration

- Les comprimés pédiatriques sont sécables et peuvent être partagés.
- Peut être écrasé et mélangé à une petite quantité d'eau ou de nourriture et ingéré immédiatement.

#### Stockage

- Conserver les comprimés entre 2°C et 30°C

### AUTRES COMMENTAIRES

#### Commentaires d'ordre général

- Se reporter aux commentaires donnés pour chaque ARV contenu dans l'association.
- Pas de restrictions alimentaires.
- L'association de médicaments en doses fixes AZT/3TC peut être utilisée dans la dose d'entrée pour commencer un traitement par AZT+3TC+NVP.

#### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les adolescents et les adultes.

Références: [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_combivir.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_combivir.pdf)  
[http://www.cipladoc.com/therapeutic/pdf\\_cipla/duovir.pdf](http://www.cipladoc.com/therapeutic/pdf_cipla/duovir.pdf)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

**AZT PLUS 3TC****Doses recommandées en fonction des intervalles de poids**

| Intervalle de poids (kg) |                      | Dose cible<br>Similaire à celle de chaque<br>composante |                 | Dose (comprimés) |      |
|--------------------------|----------------------|---|-----------------|------------------|------|
| Limite<br>inférieure     | Limite<br>supérieure | Forme galénique   |                 | Matin            | Soir |
| 3                        | 3,9                  | 60/30   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 4                        | 4,9                  | 60/30   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 5                        | 5,9                  | 60/30   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 6                        | 6,9                  | 60/30   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 7                        | 7,9                  | 60/30   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 8                        | 8,9                  | 60/30   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 9                        | 9,9                  | 60/30   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 10                       | 10,9                 | 60/30   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 11                       | 11,9                 | 60/30   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 12                       | 13,9                 | 60/30   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 14                       | 16,9                 | 60/30   | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 17                       | 19,9                 | 60/30   | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 20                       | 24,9                 | 60/30   | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 25                       | 29,9                 | 300/150   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 30                       | 34,9                 | 300/150   | mg par comprimé | 1                | 1    |

## 4.2 ZIDOVUDINE (AZT) PLUS LAMIVUDINE (3TC) PLUS NÉVIRAPINE (NVP)

### FORMES GALÉNIQUES

#### Comprimés d'association de médicaments en doses fixes

AZT 60 mg + 3TC 30 mg + NVP 50 mg

AZT 300 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg

### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

#### Doses cibles

- AZT 180–240 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour
- 3TC 4 mg/kg deux fois par jour
- NVP 160–200 mg/m<sup>2</sup>

#### Dose maximum

- 1 comprimé pour adultes/dose deux fois par jour

#### Administration

- Les comprimés pédiatriques sont dispersibles et peuvent être partagés.
- Peut être dispersé dans une petite quantité d'eau ou écrasé et mélangé à une petite quantité de nourriture et ingéré immédiatement.

#### Stockage

- Conserver les comprimés entre 2°C et 30°C.

### AUTRES COMMENTAIRES

#### Commentaires d'ordre général

- Se reporter aux commentaires donnés pour chaque ARV contenu dans l'association.
- Pas de restrictions alimentaires

#### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les adolescents et les adultes.

Références: [http://www.cipladoc.com/therapeutic/pdf\\_cipla/duovir\\_n.pdf](http://www.cipladoc.com/therapeutic/pdf_cipla/duovir_n.pdf)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

**AZT PLUS 3TC PLUS NVP****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids**

| Intervalle de poids (kg) |                      | Dose cible<br>Similaire à celle de chaque<br>composante |                 | Dose (comprimés) |      |
|--------------------------|----------------------|---|-----------------|------------------|------|
| Limite<br>inférieure     | Limite<br>supérieure | Forme galénique   |                 | Matin            | Soir |
| 3                        | 3,9                  | 60/30/50  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 4                        | 4,9                  | 60/30/50  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 5                        | 5,9                  | 60/30/50  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 6                        | 6,9                  | 60/30/50  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 7                        | 7,9                  | 60/30/50  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 8                        | 8,9                  | 60/30/50  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 9                        | 9,9                  | 60/30/50  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 10                       | 10,9                 | 60/30/50  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 11                       | 11,9                 | 60/30/50  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 12                       | 13,9                 | 60/30/50  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 14                       | 16,9                 | 60/30/50  | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 17                       | 19,9                 | 60/30/50  | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 20                       | 24,9                 | 60/30/50  | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 25                       | 29,9                 | 300/150/200   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 30                       | 34,9                 | 300/150/200   | mg par comprimé | 1                | 1    |



### 4.3 STAVUDINE (d4T) PLUS LAMIVUDINE (3TC)

#### FORMES GALÉNIQUES

##### Comprimés d'association de médicaments en doses fixes

d4T 6 mg + 3TC 30 mg  
d4T 12 mg + 3TC 60 mg  
d4T 30 mg + 3TC 150 mg

#### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

##### Doses cibles

- d4T 1 mg/kg deux fois par jour
- 3TC 4 mg/kg deux fois par jour

##### Administration

- Les comprimés pédiatriques sont dispersibles, peuvent être écrasés et peuvent être partagés.

##### Stockage

- Conserver les comprimés entre 2°C et 30°C.

#### AUTRES COMMENTAIRES

##### Commentaires d'ordre général

- Se reporter aux commentaires donnés pour chaque ARV contenu dans l'association.
- Le d4T et le 3TC peuvent être utilisés le soir dans la dose d'entrée pour le d4T+3TC+NVP.

##### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les adolescents et les adultes.

Références : [http://www.cipladoc.com/therapeutic/pdf\\_cipla/lamivir\\_s\\_baby\\_junior.pdf](http://www.cipladoc.com/therapeutic/pdf_cipla/lamivir_s_baby_junior.pdf)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

**d4T PLUS 3TC****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids**

| Intervalle de poids (kg) |                      | Dose cible<br>Similaire à celle de chaque<br>composante |                 | Dose (comprimés) |      |
|--------------------------|----------------------|---|-----------------|------------------|------|
| Limite<br>inférieure     | Limite<br>supérieure | Forme galénique   |                 | Matin            | Soir |
| 3                        | 3,9                  | 6/30  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 4                        | 4,9                  | 6/30  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 5                        | 5,9                  | 6/30  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 6                        | 6,9                  | 6/30  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 7                        | 7,9                  | 6/30  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 8                        | 8,9                  | 6/30  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 9                        | 9,9                  | 6/30  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 10                       | 10,9                 | 6/30  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 11                       | 11,9                 | 6/30  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 12                       | 13,9                 | 6/30  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 14                       | 16,9                 | 6/30  | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 17                       | 19,9                 | 6/30  | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 20                       | 24,9                 | 6/30  | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 25                       | 29,9                 | 30/150  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 30                       | 34,9                 | 30/150  | mg par comprimé | 1                | 1    |

#### 4.4 STAVUDINE (d4T) PLUS LAMIVUDINE (3TC) PLUS NÉVIRAPINE (NVP)

##### FORMES GALÉNIQUES

##### Comprimés d'association de médicaments en doses fixes

d4T 6 mg + 3TC 30 mg + NVP 50 mg  
d4T 12 mg + 3TC 60 mg + NVP 100 mg  
d4T 30 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg

##### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

##### Doses cibles

- d4T 1 mg/kg deux fois par jour
- 3TC 4 mg/kg deux fois par jour
- NVP 160–200 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à une dose maximum de 200 mg deux fois par jour

##### Dose maximum

- Équivalente à un comprimé avec 30 mg de d4T deux fois par jour

##### Administration

- Les comprimés pédiatriques sont dispersibles, peuvent être écrasés et peuvent être partagés.
- Si l'enfant ne peut pas avaler, disperser 1 comprimé dans 2 cuillères à café d'eau.

##### Stockage

- Conserver les comprimés à une température inférieure à 25°C.

##### AUTRES COMMENTAIRES

##### Commentaires d'ordre général

- Se reporter aux commentaires donnés pour chaque ARV contenu dans l'association.
- Une dose d'entrée de NVP, correspondant à la moitié de la dose quotidienne normale, est utilisée pendant 2 semaines pour réduire la probabilité de survenue de rashes.
- Pour la dose d'entrée, il est possible d'utiliser d4T+3TC+NVP le matin et d4T+3TC le soir.
- En cas de survenue de rashes au cours de la période d'entrée, continuer en utilisant une demi-dose de NVP jusqu'à leur disparition. Attendre la disparition des rashes pendant un maximum de 28 jours ; s'ils n'ont pas disparu après cette date, utiliser un autre schéma thérapeutique.

##### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les adolescents et les adultes.

Références : [http://www.cipladoc.com/therapeutic/pdf\\_cipla/triomune\\_baby\\_junior.pdf](http://www.cipladoc.com/therapeutic/pdf_cipla/triomune_baby_junior.pdf)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

**d4T PLUS 3TC PLUS NVP****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible similaire à celle de chaque composante |                 | Dose (comprimés) |      |
|--------------------------|-------------------|---|-----------------|------------------|------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique                                   |                 | Matin            | Soir |
| 3                        | 3,9               | 6/30/50   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 4                        | 4,9               | 6/30/50   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 5                        | 5,9               | 6/30/50   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 6                        | 6,9               | 6/30/50   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 7                        | 7,9               | 6/30/50   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 8                        | 8,9               | 6/30/50   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 9                        | 9,9               | 6/30/50   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 10                       | 10,9              | 6/30/50   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 11                       | 11,9              | 6/30/50   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 12                       | 13,9              | 6/30/50   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 14                       | 16,9              | 6/30/50   | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 17                       | 19,9              | 6/30/50   | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 20                       | 24,9              | 6/30/50   | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 25                       | 29,9              | 30/150/200  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 30                       | 34,9              | 30/150/200  | mg par comprimé | 1                | 1    |

## 4.5 ABACAVIR (ABC) PLUS ZIDOVUDINE (AZT) PLUS LAMIVUDINE (3TC)

### FORMES GALÉNIQUES

#### Comprimés d'association de médicaments en doses fixes

##### Pédiatrique

ABC 60 mg + AZT 60 mg + 3TC 30 mg

##### Adulte

ABC 300 mg + AZT 300 mg + 3TC 150 mg

### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

#### Doses cibles

- ABC 8 mg/kg deux fois par jour
- AZT 180–240 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour
- 3TC 4 mg/kg deux fois par jour

#### Dose maximum

- 1 comprimé pour adultes/dose deux fois par jour

#### Administration

- Les comprimés pédiatriques peuvent être écrasés et partagés.

#### Stockage

- Conserver les comprimés entre 2°C et 30°C.

### AUTRES COMMENTAIRES

#### Commentaires d'ordre général

- Se reporter aux commentaires donnés pour chaque ARV contenu dans l'association.
- Les parents ou les personnes qui s'occupent de l'enfant doivent être prévenus de la survenue possible de réactions d'hypersensibilité.
- En cas de réaction d'hypersensibilité, arrêter définitivement l'ABC.

#### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les adolescents et les adultes.

Références : [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_trizivir.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_trizivir.pdf)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

**ABC PLUS AZT PLUS 3TC****Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible similaire à celle de chaque composante |                 | Dose (comprimés) |      |
|--------------------------|-------------------|---|-----------------|------------------|------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique                                   |                 | Matin            | Soir |
| 3                        | 3,9               | 60/60/30  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 4                        | 4,9               | 60/60/30  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 5                        | 5,9               | 60/60/30  | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 6                        | 6,9               | 60/60/30  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 7                        | 7,9               | 60/60/30  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 8                        | 8,9               | 60/60/30  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 9                        | 9,9               | 60/60/30  | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 10                       | 10,9              | 60/60/30  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 11                       | 11,9              | 60/60/30  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 12                       | 13,9              | 60/60/30  | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 14                       | 16,9              | 60/60/30  | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 17                       | 19,9              | 60/60/30  | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 20                       | 24,9              | 60/60/30  | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 25                       | 29,9              | 300/300/150                                       | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 30                       | 34,9              | 300/300/150                                       | mg par comprimé | 1                | 1    |

## 4.6 ABACAVIR (ABC) PLUS LAMIVUDINE (3TC)

### FORMES GALÉNIQUES

#### Comprimés d'association de médicaments en doses fixes

##### Pédiatrique

ABC 60 mg + 3TC 30 mg

##### Adulte

ABC 600 mg + 3TC 300 mg

### DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

#### Doses cibles

- Lamivudine : 4 mg/kg deux fois par jour
- Abacavir : 8 mg/kg deux fois par jour

#### Administration

- Les comprimés pédiatriques sont sécables et peuvent être partagés.
- Peut être écrasé et mélangé à une petite quantité d'eau ou de nourriture et ingéré immédiatement.

#### Stockage

- Conserver les comprimés entre 2°C et 30°C.

### AUTRES COMMENTAIRES

#### Commentaires d'ordre général

- Se reporter aux commentaires donnés pour chaque ARV contenu dans l'association.
- Pas de restrictions alimentaires

#### Données de pharmacocinétique

- Disponibles pour les adolescents et les adultes.

Références: [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_ziagen.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_ziagen.pdf)  
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/antiretroviral/en/index.html>

**ABC PLUS 3TC**
**Posologie recommandée en fonction des intervalles de poids**

| Intervalle de poids (kg) |                   | Dose cible similaire à celle de chaque composante |                 | Dose (comprimés) |      |
|--------------------------|-------------------|---|-----------------|------------------|------|
| Limite inférieure        | Limite supérieure | Forme galénique                                   |                 | Matin            | Soir |
| 3                        | 3,9               | 60/30   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 4                        | 4,9               | 60/30   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 5                        | 5,9               | 60/30   | mg par comprimé | 1                | 1    |
| 6                        | 6,9               | 60/30   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 7                        | 7,9               | 60/30   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 8                        | 8,9               | 60/30   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 9                        | 9,9               | 60/30   | mg par comprimé | 1,5              | 1,5  |
| 10                       | 10,9              | 60/30   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 11                       | 11,9              | 60/30   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 12                       | 13,9              | 60/30   | mg par comprimé | 2                | 2    |
| 14                       | 16,9              | 60/30   | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 17                       | 19,9              | 60/30   | mg par comprimé | 2,5              | 2,5  |
| 20                       | 24,9              | 60/30   | mg par comprimé | 3                | 3    |
| 25                       | 29,9              | 600/300 <sup>i</sup>                              | mg par comprimé | ½                | ½    |
| 30                       | 34,9              | 600/300 <sup>i</sup>                              | mg par comprimé | ½                | ½    |

- (i) On n'a pour l'instant aucune expérience de l'utilisation des comprimés dosés à 600/300 pour administrer deux fois par jour une dose de 300/150. Envisager de couper les comprimés dosés à 600/300 et de donner un demi-comprimé deux fois par jour, ou de donner un comprimé par jour. Les associations de médicaments en doses fixes sous forme de comprimés pour adultes et contenant ABC+3TC ne disposent pas rainure pour les partager. Il faudra donc utiliser un coupe-comprimés pour les fractionner.



## ANNEX F: SERIOUS, ACUTE AND CHRONIC TOXICITIES CAUSED BY ARV DRUGS

### Clinical presentation, laboratory abnormalities and implications for ART management.

These toxicities may require therapy modification. Alternative explanations for toxicity should be excluded before concluding that it is caused by the ARV drug.

This table describes management of the ART regimen but does not indicate detailed clinical toxicity management.

| Possible clinical manifestations (most common ARV drug or drugs associated with the toxicity)  | Possible laboratory abnormalities <sup>a</sup>   | Implications for ARV drug treatment   |
|--|--|---|
| <b>Acute serious adverse reactions</b>   |  |   |
| <b>Acute, symptomatic hepatitis (NNRTI class, particularly NVP, more rarely EFV; NRTIs or PI class)</b>  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jaundice</li> <li>• Liver enlargement</li> <li>• Gastrointestinal symptoms</li> <li>• Fatigue, anorexia</li> <li>• May have hypersensitivity component (rash, fever, systemic symptoms), usually occurs within 6–8 weeks</li> <li>• May have accompanying lactic acidosis (<i>see below</i>) if secondary to NRTI drug</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevated transaminases</li> <li>• Elevated bilirubin</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinue all ARVs until symptoms resolve</li> <li>• If possible, monitor transaminases, bilirubin</li> <li>• If receiving NVP, it should NOT be readministered to the patient in future</li> <li>• Once symptoms resolve, either:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– restart ART with substitution to alternative ARV (if on NVP regimen, this is required); or</li> <li>– restart same ART regimen with close observation; if symptoms recur, substitute an alternative ARV<sup>b</sup></li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Acute pancreatitis (NRTI class, particularly d4T, ddl; more rarely 3TC)</b>   |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe nausea and vomiting</li> <li>• Severe abdominal pain</li> <li>• May have accompanying lactic acidosis (<i>see below</i>)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevated pancreatic amylase</li> <li>• Elevated lipase</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinue all ARVs until symptoms resolve</li> <li>• If possible, monitor serum pancreatic amylase, lipase</li> <li>• Once symptoms resolve, restart ART with substitution of an alternative NRTI, preferably one without pancreatic toxicity<sup>b</sup></li> </ul>   |

| Possible clinical manifestations (most common ARV drug or drugs associated with the toxicity)   | Possible laboratory abnormalities <sup>a</sup>   | Implications for ARV drug treatment   |
|---|--|---|
| <b>Hypersensitivity reaction (ABC or NVP)</b>   |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ABC:</b> Combination of acute onset of both respiratory and gastrointestinal symptoms after starting ABC, including fever, fatigue, myalgia, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, pharyngitis, cough, dyspnoea; rash (usually mild) may or may not occur; progressive worsening of symptoms soon after receiving ABC dose, usually occurs within 6–8 weeks</li> <li>• <b>NVP:</b> Systemic symptoms of fever, myalgia, arthralgia, hepatitis, with or without rash usually occurs within 6–8 weeks</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevated transaminases</li> <li>• Elevated eosinophil count</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immediately discontinue all ARVs until symptoms resolve</li> <li>• NVP or ABC should NOT be readministered to the patient in future</li> <li>• Once symptoms resolve, restart ART with substitution of an alternative ARV for ABC or NVP<sup>b</sup></li> </ul>  |
| <b>Lactic acidosis (NRTI class, particularly d4T)</b>   |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalized fatigue and weakness</li> <li>• Gastrointestinal features (nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, hepatomegaly, anorexia, poor weight gain and/or sudden unexplained weight loss)</li> <li>• May have hepatitis or pancreatitis (see above)</li> <li>• Respiratory features (tachypnoea and dyspnoea)</li> <li>• Neurological symptoms (including motor weakness)</li> </ul> <p>Can occur at any time on ART</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased anion gap</li> <li>• Lactic acidosis</li> <li>• Elevated aminotransferase</li> <li>• Elevated creatine phosphokinase (CPK)</li> <li>• Elevated lactate dehydrogenase (LDH)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinue all ARVs until symptoms resolve</li> <li>• Symptoms associated with lactic acidosis may continue or worsen despite discontinuation of ART</li> <li>• Once symptoms resolve, restart ART with substitution of an alternative NRTI with lower mitochondrial toxicity risk (e.g. ABC or AZT<sup>b</sup>)</li> </ul> |

| Possible clinical manifestations (most common ARV drug or drugs associated with the toxicity)  | Possible laboratory abnormalities <sup>a</sup>                           | Implications for ARV drug treatment  |
|--|--|--|
| <b>Severe rash/Stevens – Johnson syndrome (NNRTI class, particularly NVP, less common EFV)</b>   |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Rash usually occurs during first 6–8 weeks of treatment</li> <li><i>Mild-to-moderate rash</i>: erythematous, maculopapular, confluent, most often on the body and arms, with no systemic symptoms</li> <li><i>Severe rash</i>: extensive rash with moist desquamation, angioedema, or serum sickness-like reaction; or rash with constitutional findings such as fever, oral lesions, blistering, facial oedema, conjunctivitis</li> <li>Life-threatening Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis (TEN)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Elevated transaminases</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>If mild or moderate rash, ART can continue without interruption staying at induction dose until rash settles but with close observation, and only increase to maintenance dose once tolerated</li> <li>For severe or life-threatening rash, discontinue all ARVs until symptoms resolve</li> <li>NVP should NOT be readministered to the patient in the future</li> <li>Once symptoms resolve, restart ART with substitution of an alternative ARV for NVP (note: most experts would not change to another NNRTI drug if patient had severe or life-threatening Stevens – Johnson syndrome with NVP)<sup>b</sup></li> </ul> |
| <b>Severe life-threatening anaemia (AZT)</b>   |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Severe pallor, tachycardia</li> <li>Significant fatigue</li> <li>Congestive heart failure</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low haemoglobin</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>refractory to symptomatic treatment (e.g. transfusion), discontinue AZT only and substitute an alternative NRTI<sup>b</sup></li> </ul>  |
| <b>Severe neutropenia (AZT)</b>  |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis/infection</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low neutrophil count</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>If refractory to symptomatic treatment (e.g. transfusion), discontinue AZT only and substitute an alternative NRTI<sup>b</sup></li> </ul>   |

| Possible clinical manifestations (most common ARV drug or drugs associated with the toxicity)  | Possible laboratory abnormalities <sup>a</sup>   | Implications for ARV drug treatment  |
|--|--|--|
| <b>Chronic late serious adverse reactions</b>  |  |  |
| <b>Lipodystrophy/metabolic syndrome (d4T; PIs)</b>   |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fat accumulation and/or fat loss in distinct regions of the body: <ul style="list-style-type: none"> <li>– increased fat around the abdomen, buffalo hump, breast hypertrophy</li> <li>– fat loss from limbs, buttocks and face occurs to a variable extent</li> </ul> </li> <li>• Insulin resistance, including diabetes mellitus</li> <li>• Potential risk for later coronary artery disease</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyper-triglyceridaemia</li> <li>• Hyper-cholesterolaemia;</li> <li>• Low high-density lipoprotein (HDL) levels</li> <li>• Hyperglycaemia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Substitution of ABC or AZT for d4T may prevent progression of lipoatrophy</li> <li>• Substitution of an NNRTI for a PI may decrease serum lipid abnormalities</li> </ul>        |
| <b>Severe peripheral neuropathy (d4T, ddI; more rarely 3TC)</b>  |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pain, tingling, numbness of hands or feet; inability to walk</li> <li>• Distal sensory loss</li> <li>• Mild muscle weakness and areflexia may occur</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• None</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop suspected NRTI only and substitute a different NRTI that is not associated with neurotoxicity<sup>b</sup></li> <li>• Symptoms may take several weeks to resolve</li> </ul> |

<sup>a</sup> All laboratory abnormalities may not be observed.

<sup>b</sup> See Table 7 (Section 9) for recommended ARV drug substitutions.

| PARAMETER   | MILD<br>(grade 1)   | MODERATE<br>(grade 2)  | SEVERE<br>(grade 3)   | SEVERE AND POTENTIALLY<br>LIFE-THREATENING (grade<br>4)  |
|---|---|--|---|--|
| <b>GENERAL GUIDANCE ON ESTIMATING SEVERITY GRADE</b>                    |   |  |   |  |
| Characterization of symptoms and general guidance on management         | Symptoms causing no or minimal interference with usual social and functional activities: <sup>a</sup><br>no therapy needed, monitor | Symptoms causing greater than minimal interference with usual social and functional activities:<br>may require minimal intervention and monitoring | Symptoms causing inability to perform usual social and functional activities:<br>requires medical care and possible hospitalization | Symptoms causing inability to perform basic self-care functions: <sup>c</sup> requires medical or operative intervention to prevent permanent impairment, persistent disability or death |
| <b>HAEMATOLOGY (Standard international units are listed in italics)</b> |   |  |   |  |
| Absolute neutrophil count   | 750 – <1000/mm <sup>3</sup><br><i>0.75 x 10<sup>9</sup> – &lt;1 x 10<sup>9</sup>/L</i>  | 500 – 749/mm <sup>3</sup><br><i>½ x 10<sup>9</sup> – 0.749 x 10<sup>9</sup>/L</i>  | 250 – 500/mm <sup>3</sup><br><i>0.25 x 10<sup>9</sup> – ½ x 10<sup>9</sup>/L</i>  | <250/mm <sup>3</sup><br><i>&lt;0.250 x 10<sup>9</sup>/L</i>  |
| Haemoglobin<br>(child >60 days of age)                                  | 8.5 – 10.0 g/dl<br><i>1.32 – 1.55 mmol/L</i>  | 7.5 – <8.5 g/dl<br><i>1.16 – &lt;1.32 mmol/L</i>   | 6.5 – <7.5 g/dl<br><i>1.01 – &lt;1.16 mmol/L</i>  | <6.5 g/dl<br><i>&lt;1.01 mmol/L</i><br>Or severe clinical symptoms attributable to anaemia (e.g. cardiac failure), refractory to supportive therapy                                      |
| Platelets   | 100 000 – <125 000/mm <sup>3</sup><br><i>100 x 10<sup>9</sup> – 125 x 10<sup>9</sup>/L</i>  | 50 000 – <100 000/mm <sup>3</sup><br><i>50 x 10<sup>9</sup> – &lt;100 x 10<sup>9</sup>/L</i>   | 25 000 – <50 000/mm <sup>3</sup><br><i>25 x 10<sup>9</sup> – &lt;50 x 10<sup>9</sup>/L</i>  | <25 000/mm <sup>3</sup><br><i>&lt;25 x 10<sup>9</sup>/L</i><br>Or bleeding   |
| <b>GASTROINTESTINAL</b>   |   |  |   |  |
| <b>Laboratory</b>   |   |  |   |  |
| ALT (SGPT)  | 1.25 – 2.5 x ULN  | 2.6 – 5.0 x ULN  | 5.1 – 10.0 x ULN  | >10.0 x ULN  |
| AST (SGOT)  | 1.25 – 2.5 x ULN  | 2.6 – 5.0 x ULN  | 5.1 – 10.0 x ULN  | >10.0 x ULN  |
| Bilirubin (>2 weeks of age)   | 1.1 – 1.5 x ULN   | 1.6 – 2.5 x ULN  | 2.6 – 5.0 x ULN   | >5.0 x ULN   |
| Lipase  | 1.1 – 1.5 x ULN   | 1.6 – 3.0 x ULN  | 3.1 – 5.0 x ULN   | >5.0 x ULN   |
| Pancreatic amylase  | 1.1 – 1.5 x ULN   | 1.6 – 2.0 x ULN  | 2.1 – 5.0 x ULN   | >5.0 x ULN   |

<sup>a</sup> Values are provided for children in general except where age groups are specified.

<sup>b</sup> Usual social and functional activities in young children include those that are appropriate for their age and culture (e.g. social interactions, play activities, learning tasks).

<sup>c</sup> Activities that are appropriate for age and culture (e.g. feeding self with culturally appropriate eating implement, walking or using hands).

| PARAMETER                        | MILD<br>(grade 1)   | MODERATE<br>(grade 2)  | SEVERE<br>(grade 3)  | SEVERE AND POTENTIALLY<br>LIFE-THREATENING (grade<br>4)   |
|----------------------------------|---|--|--|---|
| <b>Clinical</b>                  |   |  |  |   |
| Diarrhoea<br>≥ year of age       | Transient or intermittent episodes of unformed stools OR increase of ≤ 3 stools over baseline per day | Persistent episodes of unformed to watery stools OR increase of 4 – 6 stools over baseline per day | Grossly bloody diarrhoea OR increase of ≥ 7 stools per day OR intravenous fluid replacement indicated                          | Life-threatening consequences (e.g. hypotensive shock)  |
| <1 year of age                   | Liquid stools (more unformed than usual) but usual number of stools                                   | Liquid stools with increased number of stools OR mild dehydration                                  | Liquid stools with moderate dehydration  | Liquid stools resulting in severe dehydration with aggressive rehydration indicated OR hypotensive shock        |
| Nausea                           | Transient (<24 hours) or intermittent nausea with no or minimal interference with oral intake         | Persistent nausea resulting in decreased oral intake for 24 – 48 hours                             | Persistent nausea resulting in minimal oral intake for >48 hours OR aggressive rehydration indicated (e.g. intravenous fluids) | Persistent nausea with no or minimal oral intake resulting in dehydration with aggressive rehydration indicated |
| Pancreatitis                     | Not applicable  | Symptomatic AND hospitalization not indicated (other than emergency treatment)                     | Symptomatic AND hospitalization not indicated (other than emergency treatment)   | Life-threatening consequences (e.g. circulatory failure, haemorrhage, sepsis)                                   |
| Vomiting                         | Transient or intermittent vomiting with no or minimal interference with oral intake                   | Frequent episodes of vomiting with no or mild dehydration  | Persistent vomiting resulting in orthostatic hypotension OR aggressive rehydration indicated (e.g. intravenous fluids)         | Life-threatening consequences (e.g. hypotensive shock)  |
| <b>ALLERGIC/DERMATOLOGICAL</b>   |   |  |  |   |
| Acute systemic allergic reaction | Localized urticaria (weals) lasting a few hours   | Localized urticaria with medical intervention indicated OR mild angioedema                         | Generalized urticaria OR angioedema with medical intervention indicated OR symptomatic mild bronchospasm                       | Acute anaphylaxis OR life-threatening bronchospasm or laryngeal oedema  |

| PARAMETER  | MILD<br>(grade 1)  | MODERATE<br>(grade 2)  | SEVERE<br>(grade 3)  | SEVERE AND POTENTIALLY<br>LIFE-THREATENING (grade<br>4)  |
|--|--|--|--|--|
| Cutaneous reaction – rash                                  | Localized macular rash   | Diffuse macular, maculopapular, or morbilliform rash OR target lesions   | Diffuse macular, maculopapular, or morbilliform rash with vesicles or limited number of bullae OR superficial ulcerations of mucous membrane limited to one site | Extensive or generalized bullous lesions OR Stevens – Johnson syndrome OR ulceration of mucous membrane involving two or more distinct mucosal sites OR toxic epidermal necrolysis (TEN) |
| <b>NEUROLOGICAL</b>  |  |  |  |  |
| Alteration in personality, behaviour or mood <sup>b</sup>  | Alteration causing no or minimal interference with usual social and functional activities <sup>b</sup>   | Alteration causing greater than minimal interference with usual social and functional activities <sup>b</sup>                  | Alteration causing inability to perform usual social and functional activities <sup>b</sup> AND intervention indicated   | Behaviour potentially harmful to self or others OR life-threatening consequences   |
| Altered mental status                                      | Changes causing no or minimal interference with usual social and functional activities <sup>b</sup>  | Mild lethargy or somnolence causing greater than minimal interference with usual social and functional activities <sup>b</sup> | Onset of confusion, memory impairment, lethargy, or somnolence causing inability to perform usual social and functional activities <sup>b</sup>                  | Onset of delirium, obtundation or coma   |
| Neuromuscular weakness (including myopathy and neuropathy) | Asymptomatic with decreased strength on examination OR minimal muscle weakness causing no or minimal interference with usual social and functional activities <sup>b</sup> | Muscle weakness causing greater than minimal interference with usual social and functional activities <sup>b</sup>             | Muscle weakness causing inability to perform usual social and functional activities <sup>b</sup>   | Disabling muscle weakness causing inability to perform basic self-care functions OR respiratory muscle weakness impairing ventilation  |

<sup>b</sup> Usual social and functional activities in young children include those that are appropriate for their age and culture (e.g. social interactions, play activities, learning tasks).

| PARAMETER   | MILD<br>(grade 1)  | MODERATE<br>(grade 2)  | SEVERE<br>(grade 3)  | SEVERE AND POTENTIALLY<br>LIFE-THREATENING (grade<br>4)   |
|---|--|--|--|---|
| Neurosensory alteration<br>(including painful neuropathy)                               | Asymptomatic with sensory alteration on examination OR minimal paraesthesia causing no or minimal interference with usual social and functional activities | Sensory alteration or paraesthesia causing greater than minimal interference with usual social and functional activities | Sensory alteration or paraesthesia causing inability to perform usual social and functional activities | Disabling sensory alteration or paraesthesia causing inability to perform basic self-care functions <sup>c</sup>                  |
| <b>OTHER LABORATORY PARAMETERS (Standard international units are listed in italics)</b> |  |  |  |   |
| Cholesterol (fasting, paediatric <18 years old)   | 170 – <200 mg/dl<br><i>4.40 – 5.15 mmol/L</i>  | 200 – 300 mg/dl<br><i>5.16 – 7.77 mmol/L</i>   | >300 mg/dl<br><i>&gt;7.77 mmol/L</i>   | Not applicable  |
| Glucose, serum, high: non-fasting   | 116 – <161 mg/dl<br><i>6.44 – &lt;8.89 mmol/L</i>  | 161 – <251 mg/dl<br><i>8.89 – &lt;13.89 mmol/L</i>   | 251 – 500 mg/dl<br><i>13.89 – 27.75 mmol/L</i>   | >500 mg/dl<br><i>&gt;27.75 mmol/L</i>   |
| Glucose, serum, high: fasting   | 110 – <126 mg/dl<br><i>6.11 – &lt;6.95 mmol/L</i>  | 126 – <251 mg/dl<br><i>6.95 – &lt;13.89 mmol/L</i>   | 251 – 500 mg/dl<br><i>13.89 – 27.75 mmol/L</i>   | >500 mg/dl<br><i>&gt;27.75 mmol/L</i>   |
| Lactate   | <2.0 x ULN without acidosis  | ≥2.0 x ULN without acidosis  | Increased lactate with pH <7.3 without life-threatening consequences or related condition present      | Increased lactate with pH <7.3 with life-threatening consequences (e.g. neurological findings, coma) or related condition present |
| Triglycerides (fasting)   | Not applicable   | 500 – <751 mg/dl<br><i>5.65 – &lt;8.49 mmol/L</i>  | 751 – 1 200 mg/dl<br><i>8.49 – 13.56 mmol/L</i>  | >1 200 mg/dl<br><i>&gt;13.56 mmol/L</i>   |

Source: Adapted from Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Table for grading the severity of adult and paediatric adverse events, Bethesda, Maryland, USA; December 2004.

interactions, play activities, learning tasks).

<sup>c</sup> Activities that are appropriate for age and culture (e.g. feeding self with culturally appropriate eating implement, walking or using hands).



| Stage | Female            |   |  |   | Male              |  |   |   |                |
|-------|-------------------|---|--|---|-------------------|--|---|---|----------------|
|       | Age range (years) | Breast growth   | Pubic hair growth  | Other changes   | Age range (years) | Testes growth                                      | Penis growth                                    | Pubic hair growth   | Other changes  |
| I     | 0–15              | Pre-adolescent  | None   | Pre-adolescent  | 0–15              | Pre-adolescent testes ( $\leq 2.5$ cm)             | Pre-adolescent                                  | None  | Pre-adolescent |
| II    | 8–15              | Breast budding (thelarche); areolar hyperplasia with small amount of breast tissue    | Long downy pubic hair near the labia, often appearing with breast budding or several weeks or months later | Peak growth velocity often occurs soon after stage II | 10–15             | Enlargement of testes; pigmentation of scrotal sac | Minimal or no enlargement                       | Long downy hair, often appearing several months after testicular growth; variable pattern noted with pubarche | Not applicable |
| III   | 10–15             | Further enlargement of breast tissue and areola, with no separation of their contours | Increase in amount and pigmentation of hair  | Menarche occurs in 2% of girls late in stage III      | 1½–16.5           | Further enlargement                                | Significant enlargement, especially in diameter | Increase in amount; curling   | Not applicable |

| Stage     | Female            |   |                                       |  | Male              |                     |   |  |   |
|-----------|-------------------|---|---------------------------------------|--|-------------------|---------------------|---|--|---|
|           | Age range (years) | Breast growth   | Pubic hair growth                     | Other changes  | Age range (years) | Testes growth       | Penis growth                                | Pubic hair growth  | Other changes   |
| <b>IV</b> | 10–17             | Separation of contours; areola and nipple form secondary mound above breasts tissue | Adult in type but not in distribution | Menarche occurs in most girls in stage IV, 1–3 years after thelarche | Variable: 12–17   | Further enlargement | Further enlargement, especially in diameter | Adult in type but not in distribution                        | Development of axillary hair and some facial hair   |
| <b>V</b>  | 12.5–18           | Large breast with single contour  | Adult in distribution                 | Menarche occurs in 10% of girls in stage V.                          | 13–18             | Adult in size       | Adult in size                               | Adult in distribution (medial aspects of thighs; linea alba) | Body hair continues to grow and muscles continue to increase in size for several months to years; 20% of boys reach peak growth velocity during this period |

Source: Adapted from reference [218].

# ANNEXE I: RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS DE L'OMS PORTANT SUR LES EXAMENS BIOLOGIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE SELON LE NIVEAU DONT RELÈVE L'ÉTABLISSEMENT DE SOINS

Tests biologiques recommandés pour la prise en charge clinique liée à l'infection à VIH selon le niveau dont relève l'établissement de soins. Ces tableaux ont été adaptés à partir de ceux de l'OMS disponibles sur <http://www.who.int/hiv/amds/WHOLabRecommendationBylevelFinal.pdf>

| Tests biologiques pour le diagnostic et pour le suivi <sup>1</sup> | Au niveau des soins de santé primaire <sup>2</sup> |                | Au niveau du district <sup>3</sup> |               | Au niveau régional et de référence <sup>4</sup> |               | Au niveau national <sup>5</sup> |
|--|--|----------------|------------------------------------|---------------|---|---------------|---------------------------------|
|  | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup>                  | Fait sur site  | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup>  | Fait sur site | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup>               | Fait sur site | Fait sur site                   |
| <b>Test d'anticorps VIH</b>  |  |                |                                    |               |   |               |                                 |
| Test ELISA   | ✓  |                |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| Test rapide n°1 réalisé sur le lieu de soins                       |  | ✓              |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| Test rapide n°2 réalisé sur le lieu de soins                       |  | ✓              |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| Test rapide n°3 réalisé sur le lieu de soins                       |  |                |                                    | ✓             |   |               |                                 |
| <b>Test diagnostique virologique du VIH</b>                        |  |                |                                    |               |   |               |                                 |
| ARN  | ✓  |                | ✓                                  |               |   | ✓             | ✓                               |
| ADN  | ✓  |                | ✓                                  |               |   | ✓             | ✓                               |
| Recherche ultrasensible de l'antigène Up24                         | ✓  |                | ✓                                  |               |   | ✓             | ✓                               |
| <b>Mesure de la charge virale du VIH</b>                           |  |                |                                    |               | ✓   | ✓             | ✓                               |
| <b>Hémoglobine</b>   |  |                |                                    |               |   |               |                                 |
| Hémoglobinomètre comme l'HemoCue                                   |  | ✓              |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| Échelle colorimétrique de l'OMS                                    |  | ✓              |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| <b>Numération sanguine et formule leucocytaire</b>                 | ✓  |                |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| <b>CD4</b>   |  |                |                                    |               |   |               |                                 |
| Nombre absolu  | ✓  |                | ✓                                  | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| %  | ✓  |                | ✓                                  | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| <b>Tests de résistance du VIH<sup>7</sup></b>                      |  |                |                                    |               |   |               | ✓ <sup>8</sup>                  |
| <b>Test de grossesse</b>   |  |                |                                    |               |   |               |                                 |
| Test rapide sur urines <sup>9</sup>                                |  | ? <sup>9</sup> |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |

| Tests biologiques pour le diagnostic et pour le suivi <sup>1</sup>  | Au niveau des soins de santé primaire <sup>2</sup> |               | Au niveau du district <sup>3</sup> |               | Au niveau régional et de référence <sup>4</sup> |               | Au niveau national <sup>5</sup> |
|---|--|---------------|------------------------------------|---------------|---|---------------|---------------------------------|
|   | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup>                  | Fait sur site | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup>  | Fait sur site | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup>               | Fait sur site | Fait sur site                   |
| <b>Tests de la fonction hépatique (transaminases et bilirubine)</b> |  |               |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| <b>Glucose</b>  |  |               |                                    |               |   |               |                                 |
| Bandelette pour test sanguin  |  |               |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| Bandelette urinaire   |  | ✓             |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| Sang  |  |               |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| <b>Électrolytes sériques</b>  | ?  |               |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| <b>Tests de la fonction rénale (créatinine/urée)</b>                |  |               |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| Recherche de protéine dans les urines (bandelette)                  |  | ✓             |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| <b>Lipides</b>  |  |               |                                    |               |   | ✓             | ✓                               |
| <b>Amylase</b>  |  |               |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| <b>Lactate</b>  |  |               |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| <b>Saturation en oxygène - sphygmo-oxymétrie</b>                    |  |               |                                    | ✓             |   | ✓             | ✓                               |
| <b>Gaz du sang – Ph</b>   |  |               |                                    |               |   | ✓             | ✓                               |

- Ces recommandations sont génériques. Il est admis qu'il existe des exceptions (ex. dans certains centres de santé, certains tests seront faits à l'extérieur). En fonction des situations, certains tests peuvent être utilisés pour des activités de surveillance de santé publique ou des activités d'assurance qualité.
- Les services de soins de santé primaire sont ceux fournis lors du premier contact avec le système de soins.
- Le niveau du district est défini comme un hôpital au premier niveau de référence et responsable pour le district d'une région géographique donnée correspondant à une population définie et régie par une organisation politico-administrative, par exemple une équipe de gestion sanitaire pour le district.
- Certains pays de petite taille n'ont pas de laboratoire régional.
- Y compris le laboratoire national de référence ou le laboratoire de santé publique, qui est habituellement en charge des activités de contrôle qualité et des activités de surveillance.
- « Envoyé à l'extérieur » signifie que l'établissement de soins n'a pas la capacité de faire le test sur place, et que les échantillons ou les patients sont envoyés sur un autre site pour faire le test.
- La réalisation de tests de R-ARV n'est recommandée que dans le cadre de la surveillance, comme cela est décrit dans la stratégie de l'OMS portant sur la résistance aux ARV ; pour réaliser ces tests, les échantillons sont habituellement envoyés dans un laboratoire international accrédité.
- Peut être fait au niveau national ou dans un laboratoire international accrédité.
- Il peut être nécessaire de réexaminer la recommandation au niveau des soins de santé primaire. Les lignes directrices de l'OMS portant sur le TAR recommandent ce test dans le contexte du commencement d'un traitement contenant de l'EFV. Un test de grossesse systématique n'est pas recommandé lors de la prise en charge de la grossesse au niveau des soins de santé primaire. La plupart des femmes viennent en consultation prénatale en présentant déjà des signes « évidents » de grossesse, et un test de grossesse n'apporterait pas d'informations supplémentaires.

## Tests diagnostiques des co-infections et des maladies opportunistes liées au VIH pour lesquelles un traitement existe

| Tests biologiques pour le diagnostic et pour le suivi <sup>1</sup>                                       | Niveau des soins de santé primaire <sup>2</sup> |               | Niveau de district <sup>3</sup>   |                | Niveau régional et de référence <sup>4</sup> |               | Niveau national <sup>5</sup> |
|--|---|---------------|-----------------------------------|----------------|--|---------------|------------------------------|
|  | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup>               | Fait sur site | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup> | Fait sur site  | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup>            | Fait sur site | Fait sur site                |
| <b>Tuberculose</b>   |   |               |                                   |                |  |               |                              |
| Examen microscopique   |   |               |                                   |                |  |               |                              |
| À la lumière   | ✓   | ✓             |                                   | ✓ <sup>7</sup> |  | ✓             | ✓                            |
| À fluorescence   |   |               |                                   | ✓              |  | ✓             | ✓                            |
| Cultures   |   |               |                                   |                |  |               |                              |
| En milieu solide   | ✓   |               | ✓                                 | ? <sup>7</sup> |  | ✓             | ✓                            |
| En milieu liquide  | ✓   |               | ✓                                 |                |  | ✓             | ✓                            |
| Test de susceptibilités des médicaments <sup>8</sup>   |   |               |                                   |                |  |               |                              |
| De première intention  |   |               | ✓                                 |                |  | ✓             | ✓                            |
| De deuxième intention  |   |               | ✓                                 |                | ✓  |               | ✓                            |
| <b>Diagnostic du paludisme</b>   |   |               |                                   |                |  |               |                              |
| Test rapide du paludisme   |   | ✓             |                                   | ✓              |  | ✓             | ✓                            |
| Examen microscopique pour le paludisme (goutte épaisse/frottis)  |   | ✓             |                                   | ✓              |  | ✓             | ✓                            |
| <b>Liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>   |   |               |                                   |                |  |               |                              |
| Examen microscopique de base du LCR, notamment avec coloration à l'encre de chine, GRAM et Ziehl-Neelsen |   |               |                                   | ✓              |  | ✓             | ✓                            |
| Culture du LCR   |   |               | ✓                                 |                |  | ✓             | ✓                            |
| Glycorachie  |   |               | ✓                                 |                |  | ✓             | ✓                            |
| <b>Antigène cryptococcique (sérum ou LCR)</b>  |   |               |                                   |                |  |               |                              |
|  |   |               |                                   | ✓              |  | ✓             | ✓                            |
| <b>Tests diagnostiques des IST</b>   |   |               |                                   |                |  |               |                              |
| Examen microscopique (Gram & préparation à l'état frais)   |   |               |                                   | ✓              |  | ✓             | ✓                            |
| Gonorrhée  |   |               | ✓                                 |                |  | ✓             | ✓                            |

| Tests biologiques pour le diagnostic et pour le suivi <sup>1</sup> | Niveau des soins de santé primaire <sup>2</sup> |               | Niveau de district <sup>3</sup>   |               | Niveau régional et de référence <sup>4</sup> |               | Niveau national <sup>5</sup> |
|--|---|---------------|-----------------------------------|---------------|--|---------------|------------------------------|
|  | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup>               | Fait sur site | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup> | Fait sur site | Envoyé à l'extérieur <sup>6</sup>            | Fait sur site | Fait sur site                |
| Chlamydia  |   |               | ✓                                 |               |  | ✓             | ✓                            |
| Test de diagnostic rapide de la syphilis                           |   | ✓             |                                   | ✓             |  | ✓             | ✓                            |
| Test de diagnostic sérologique de la syphilis (RPR, FTA et TPHA)   |   |               |                                   | ✓             |  | ✓             | ✓                            |
| <b>Hépatite B</b>  |   |               | ✓                                 | ✓             |  | ✓             | ✓                            |
| <b>Hépatite C<sup>12</sup></b>                                     |   |               | ✓                                 | ✓             |  |               | ✓ <sup>10</sup>              |
| <b>Pneumopathie à Pneumocystis jiroveci</b>                        |   |               |                                   |               |  | ✓             |                              |
| <b>Hémoculture</b>   |   |               | ✓                                 |               |  | ✓             | ✓                            |
| <b>Radiographie</b>  |   |               |                                   | ✓             |  | ✓             | ✓                            |

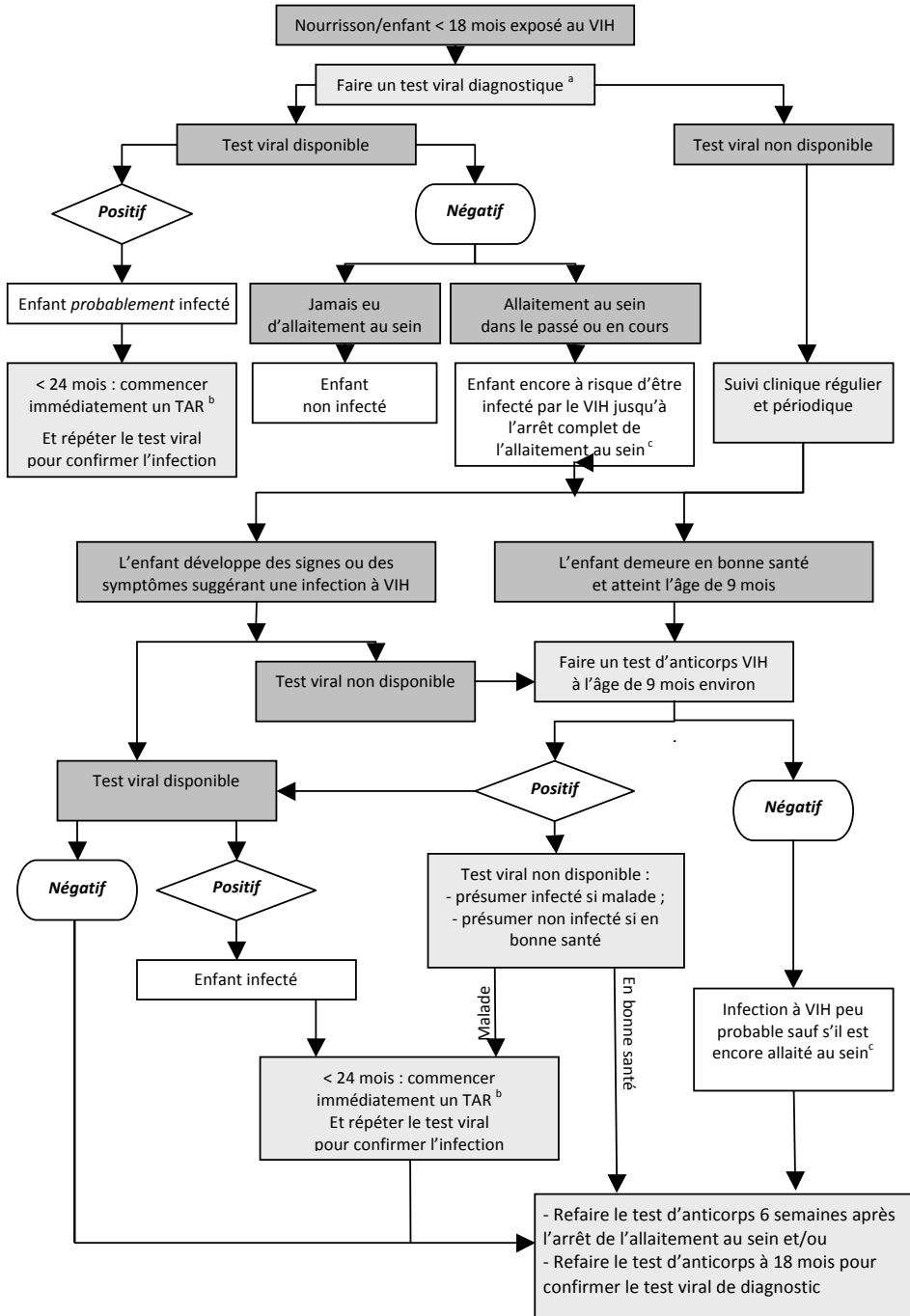
Concernant le résumé des recommandations de l'OMS portant sur les examens biologiques pour la prise en charge clinique selon le niveau dont relève l'établissement de soins, les références sont disponibles sur <http://www.who.int/hiv/amds/WHOLabRecommendationBylevelFinal.pdf>.

1. Ces recommandations sont génériques. Il est admis qu'il existe des exceptions (ex. dans certains centres de santé, certains tests seront faits à l'extérieur). En fonction des situations, certains tests peuvent être utilisés pour des activités de surveillance de santé publique ou des activités d'assurance qualité.
2. Les services de soins de santé primaire sont ceux fournis lors du premier contact avec le système de soins.
3. Le niveau du district est défini comme un hôpital au premier niveau de référence et responsable pour le district d'une région géographique donnée correspondant à une population définie et régie par une organisation politico-administrative, par exemple une équipe de gestion sanitaire pour le district.
4. Certains pays de petite taille n'ont pas de laboratoire régional.
5. Y compris le laboratoire national de référence ou le laboratoire de santé publique, qui est habituellement en charge des activités de contrôle qualité et des activités de surveillance.
7. Dans certains centres de santé, selon la charge d'échantillons.
8. Des adaptations peuvent être nécessaires, du fait de la complexité des tests de susceptibilité des médicaments.
9. Réalisé en fonction de la prévalence de l'hépatite C.
10. Forte prévalence, peu de toxicomanes par voie intraveineuse et pour la surveillance.

## ANNEXE J : FIGURES

Tout au long de ces lignes directrices, il est fait référence aux figures qui se trouvent dans cette annexe. Chaque figure représente, sous forme graphique, les conseils portant sur un sujet traité dans l'un des chapitres ; ce sujet est indiqué dans le titre de la figure.

**Figure 1. Déterminer, en situation de ressources limitées, la présence d'une infection à VIH chez le nourrisson ou l'enfant de moins de 18 mois exposé au VIH**



a Pour le nouveau-né, faire un 1er test à (proche de) la naissance ou à la 1<sup>ère</sup> consultation postnatale (habituellement entre 4 et 6 semaines).

b En cas d'indication de TAR, commencer celui-ci sans retard. Faire en parallèle un nouveau test pour confirmer l'infection.

c Le risque de transmission du VIH persiste tant que l'allaitement au sein continue.



Figure 2. Déterminer, en situation de ressources limitées où le test viral est disponible, la présence d'une infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant malade âgé de moins de 18 mois

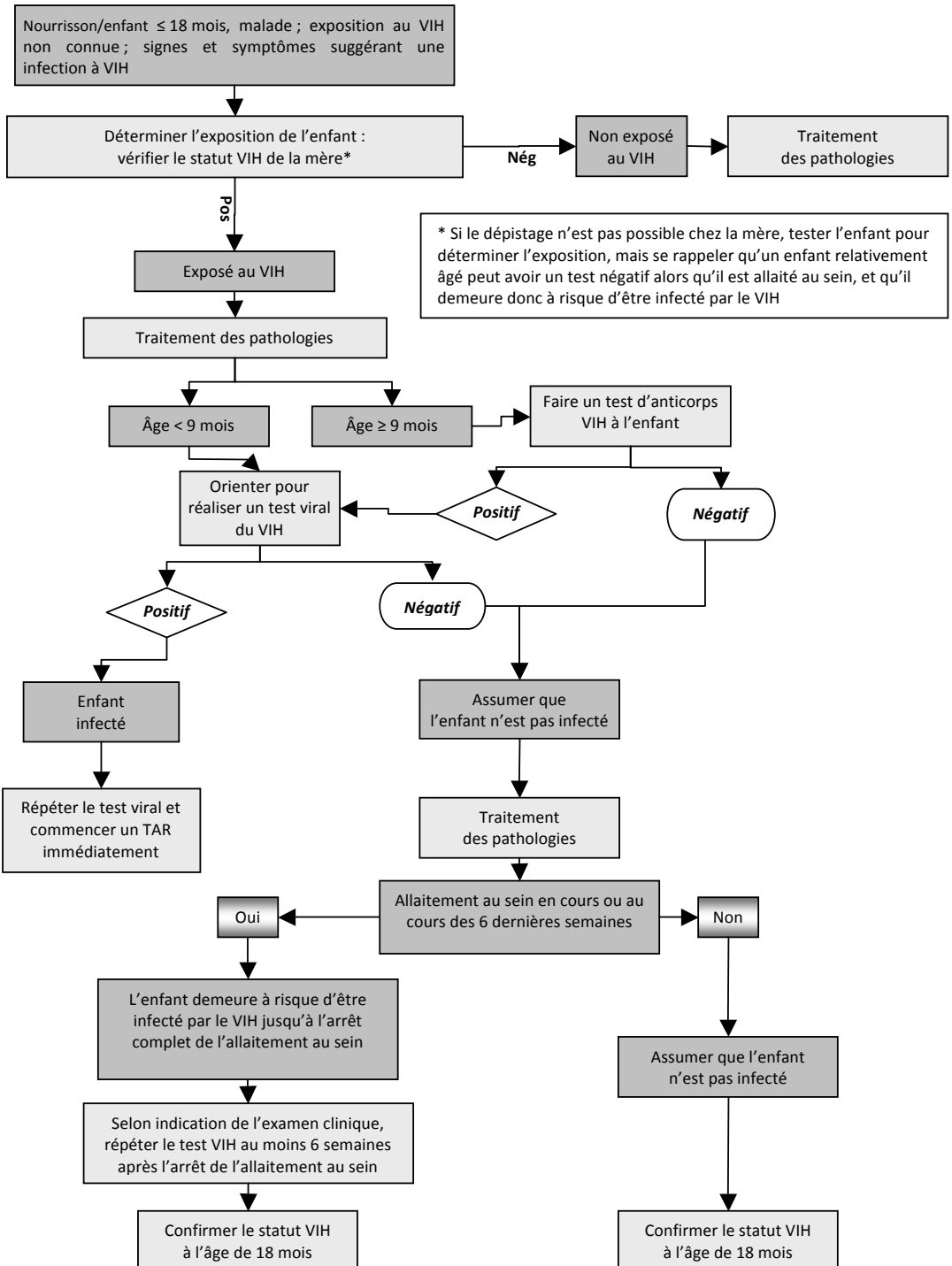


Figure 3. Déterminer, en situation de ressources limitées où le test viral n'est pas disponible, la présence d'une infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant malade de moins de 18 mois

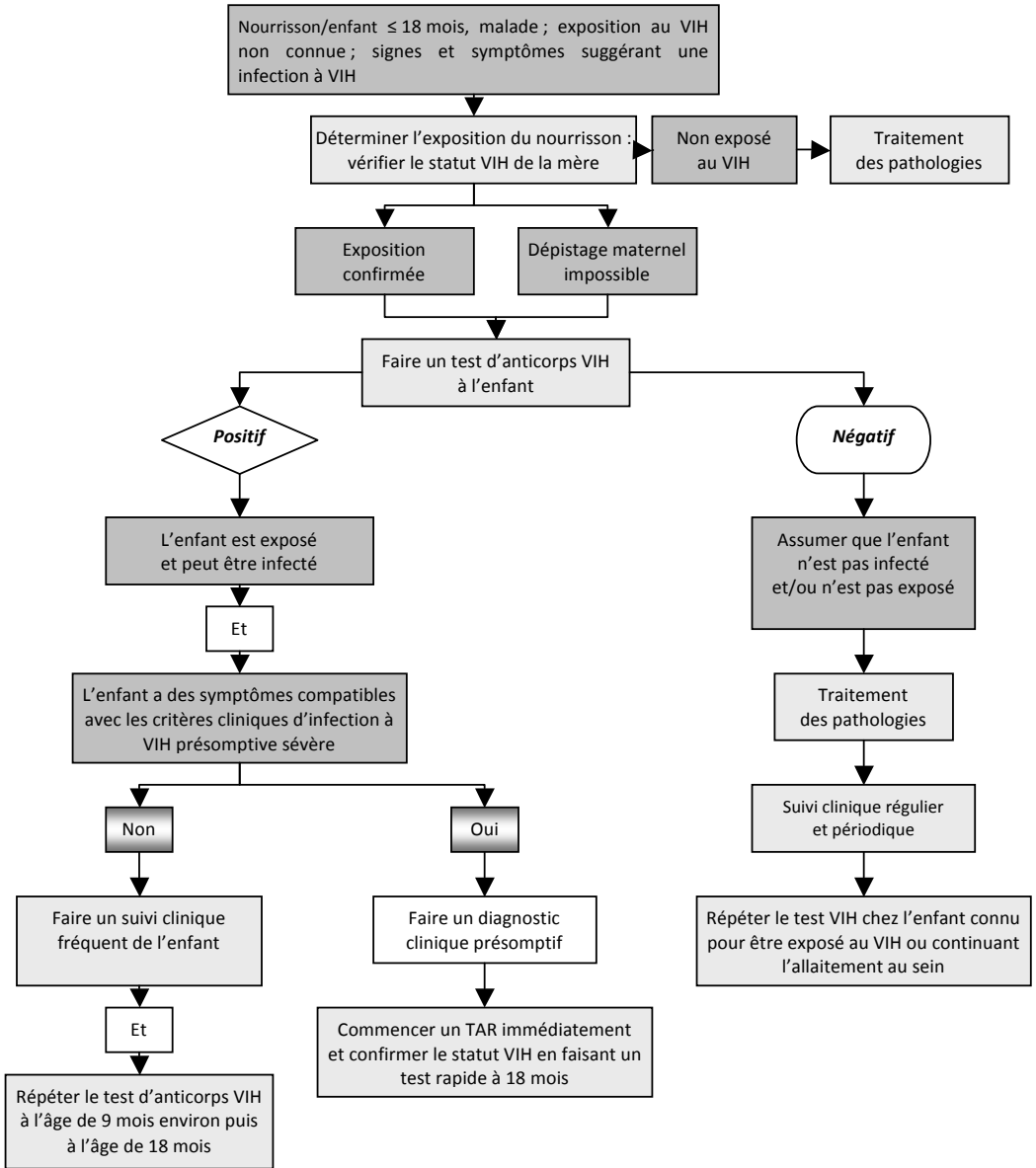


Figure 4. Commencer un TAR chez le nourrisson et chez l'enfant

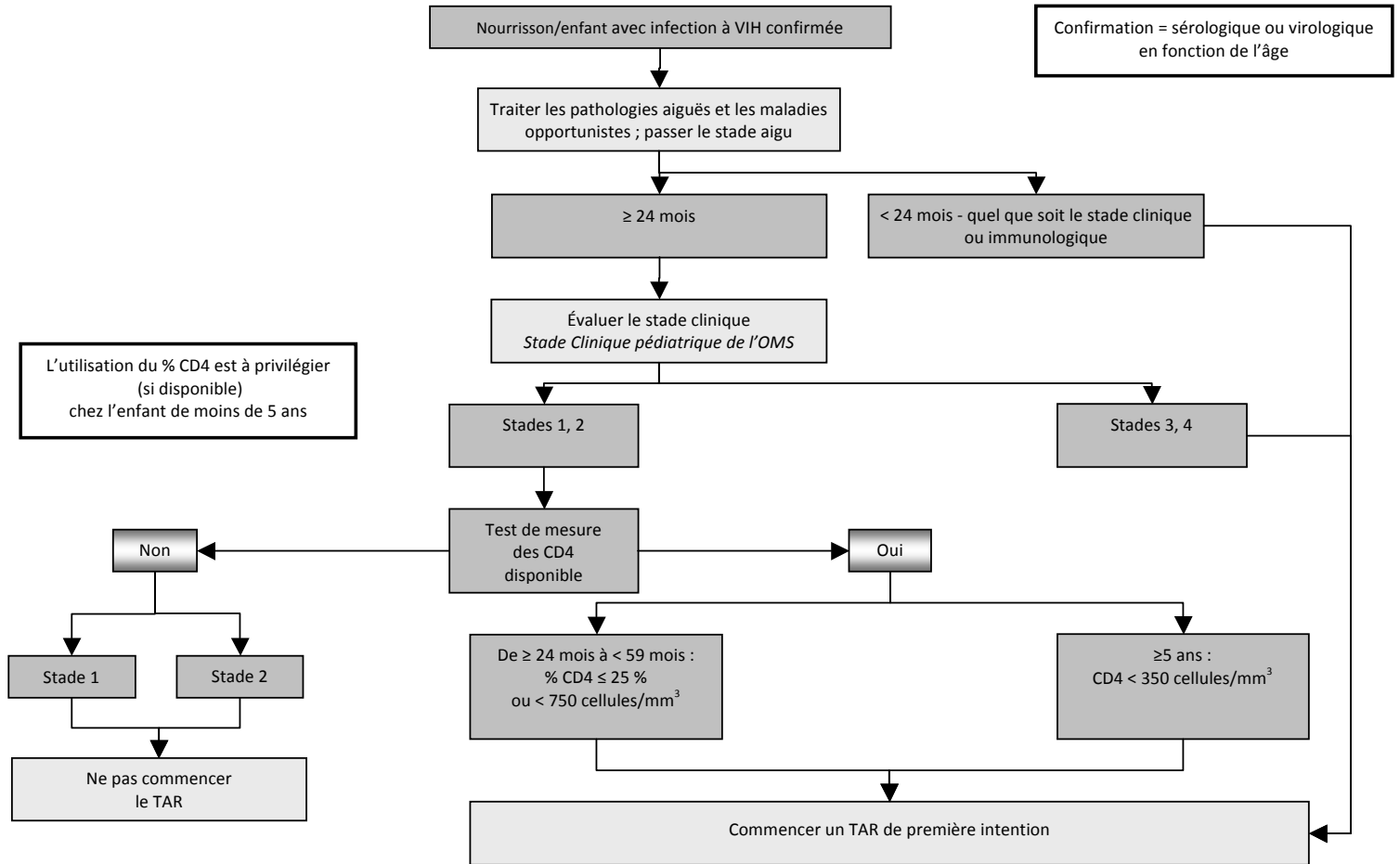


Figure 5. TAR de première intention chez le nourrisson et l'enfant &lt; 24 mois

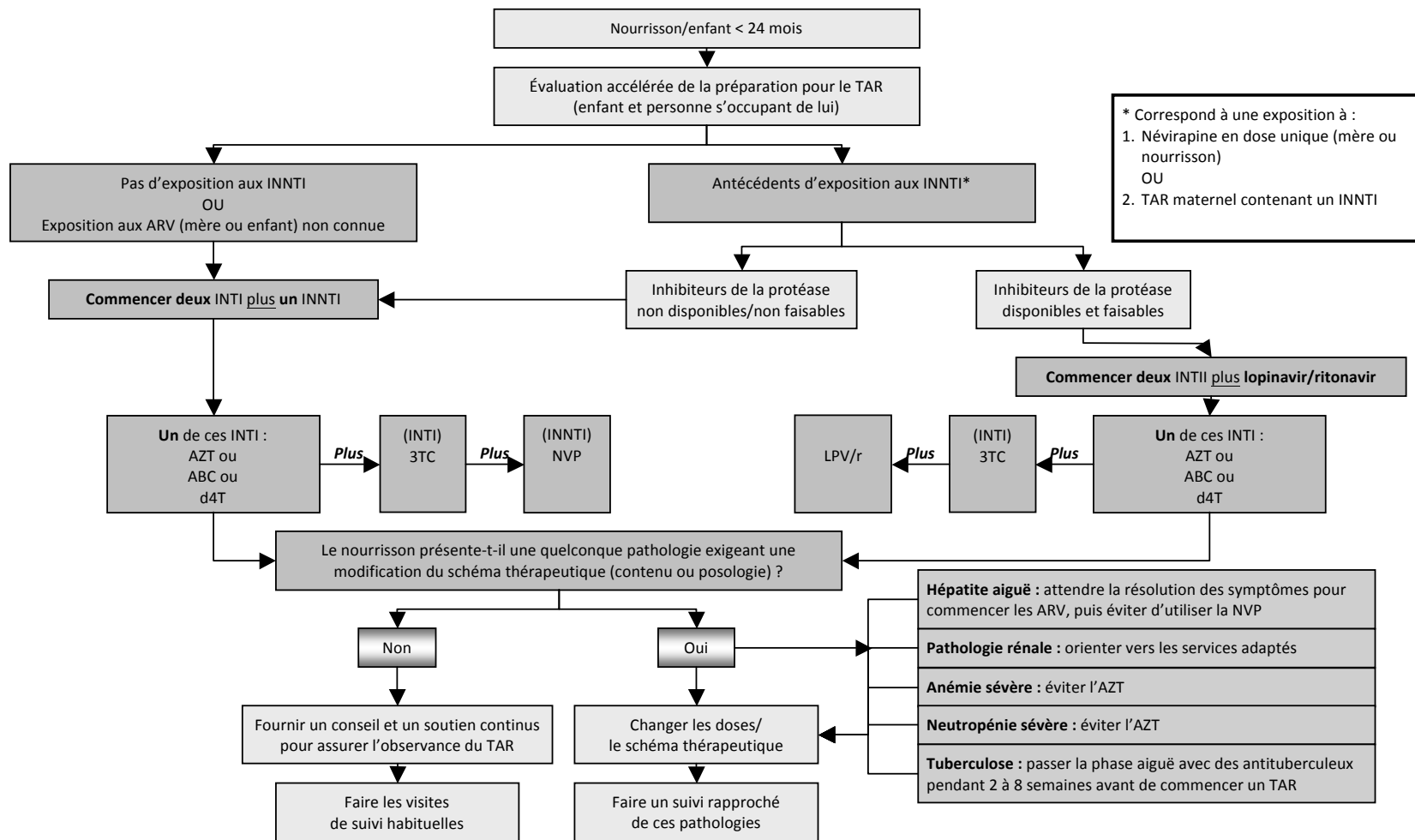


Figure 6. TAR de première intention chez l'enfant

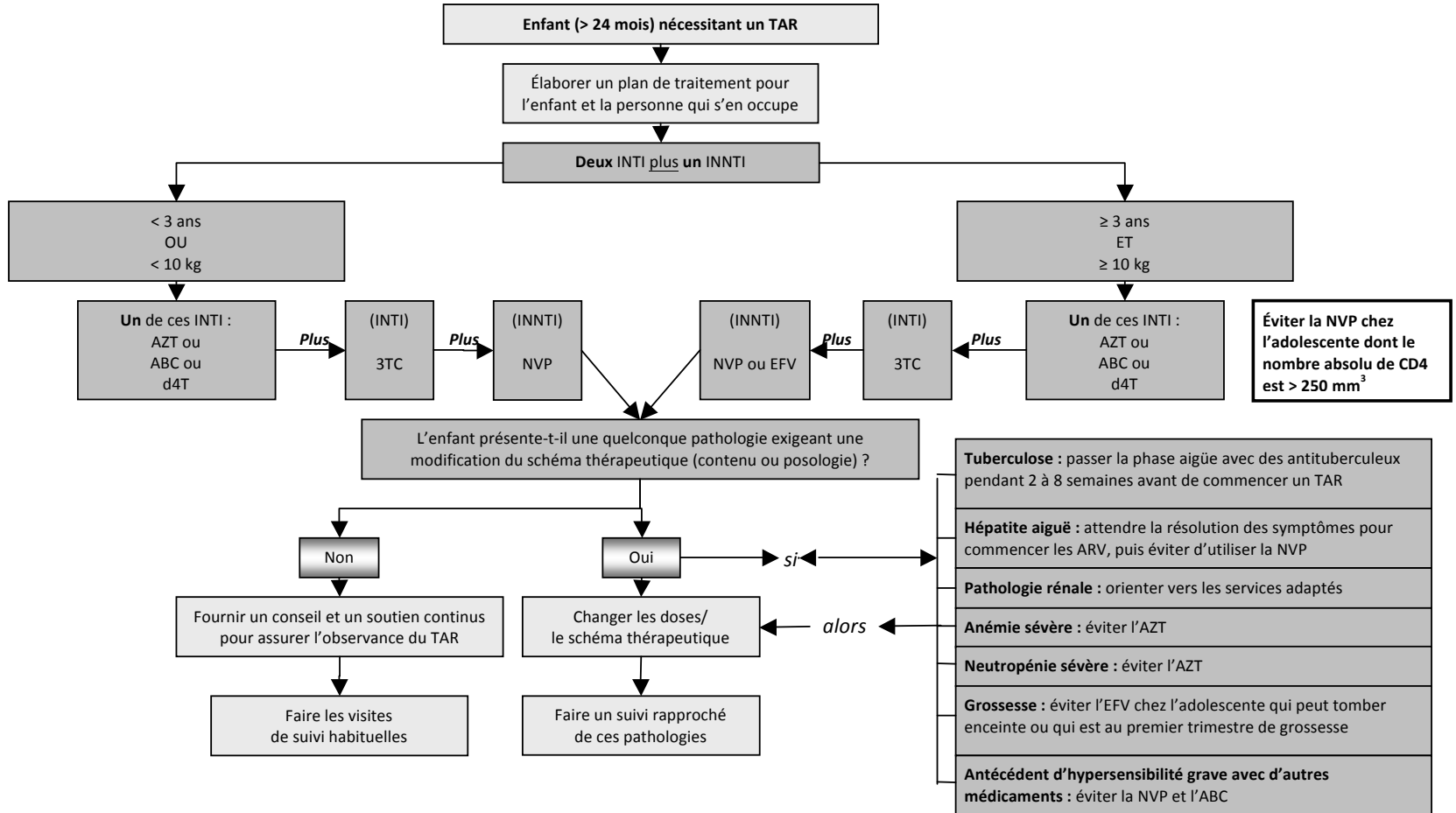


Figure 7. Consultation habituelle de suivi

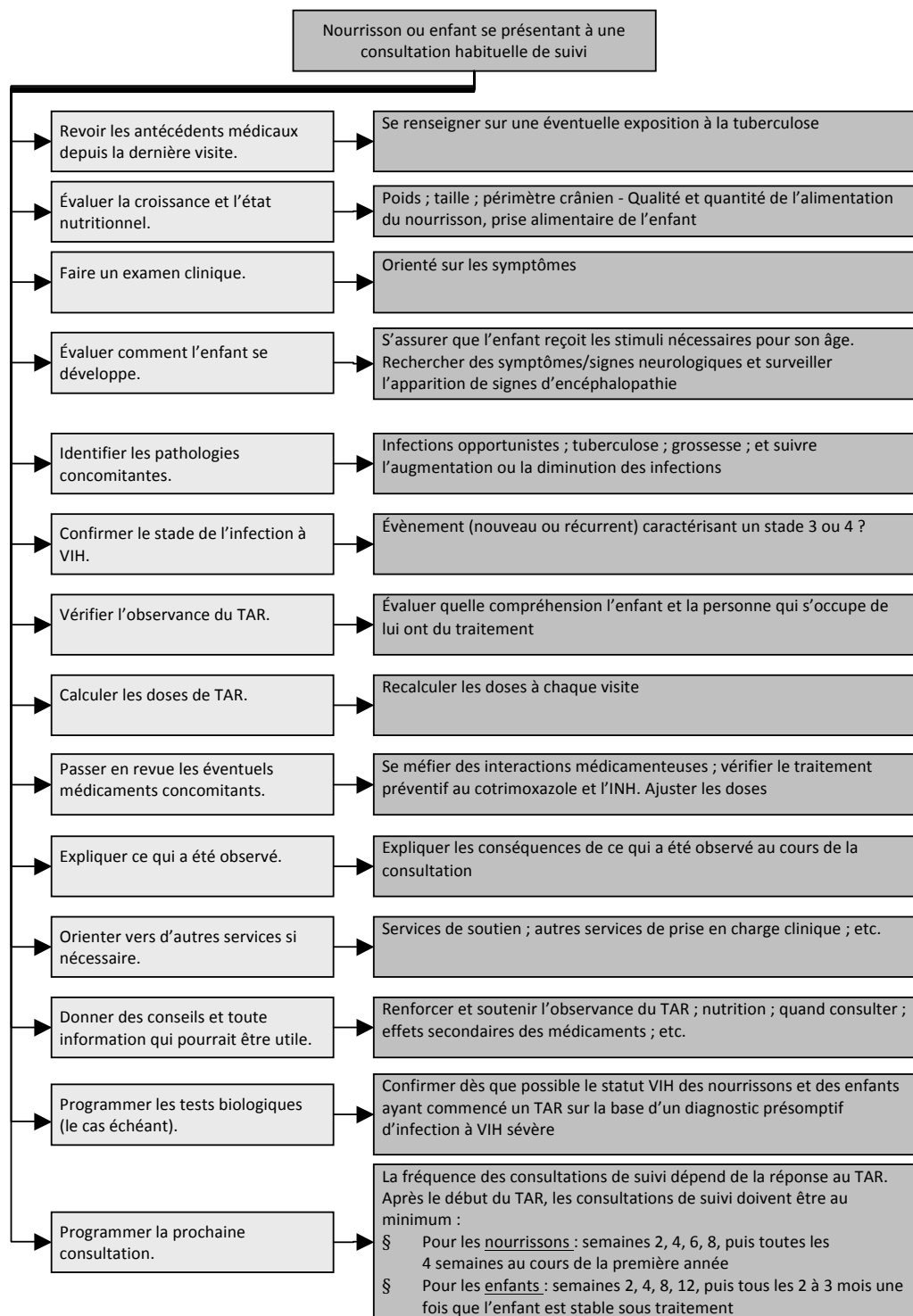
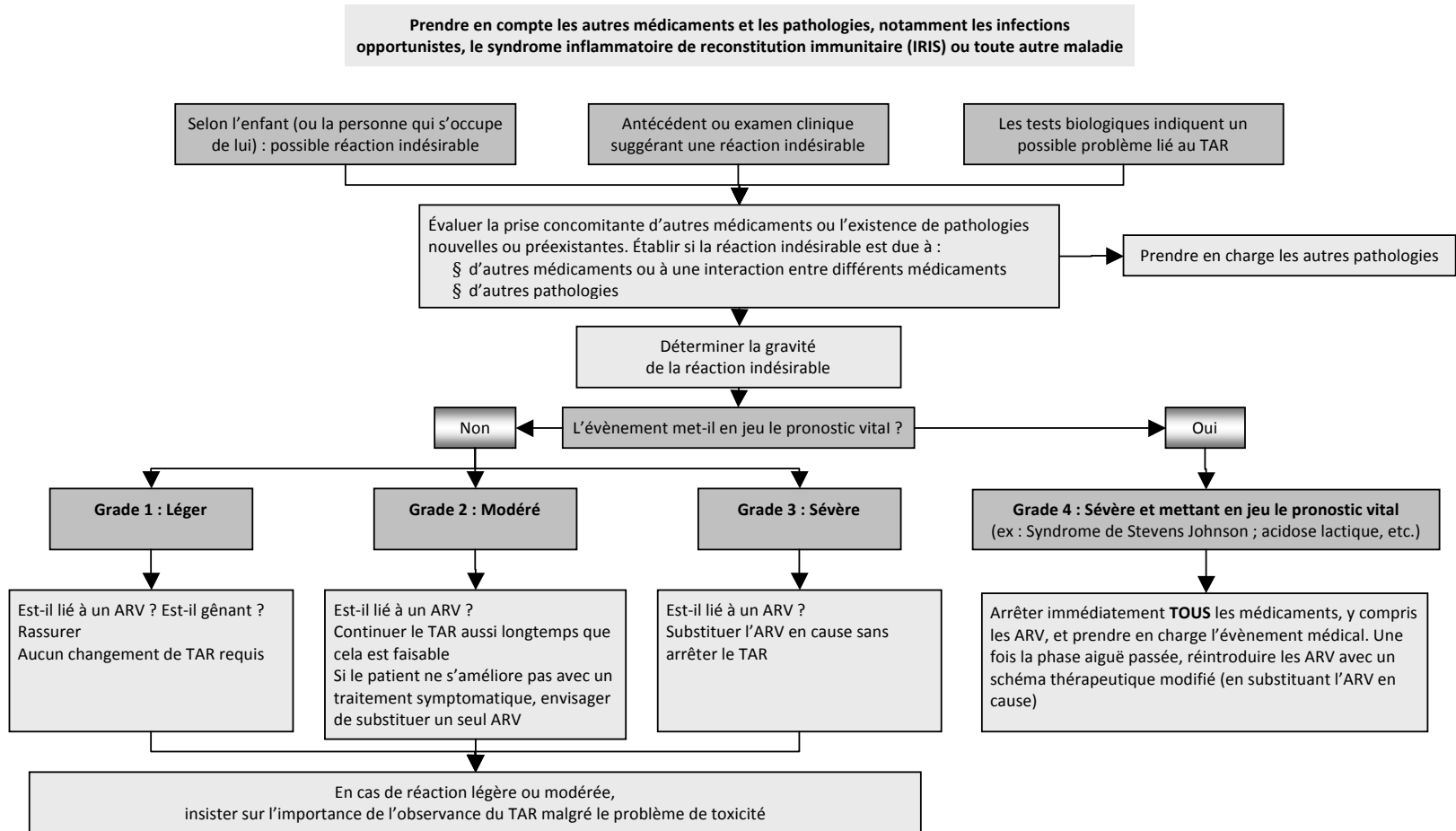


Figure 8. Prise en charge des problèmes de toxicité liés aux ARV



\* Pour donner le grade de la sévérité, se reporter aux annexes F et G

Figure 9. Prise en charge d'un échec thérapeutique quand le test de numération des CD4 est disponible

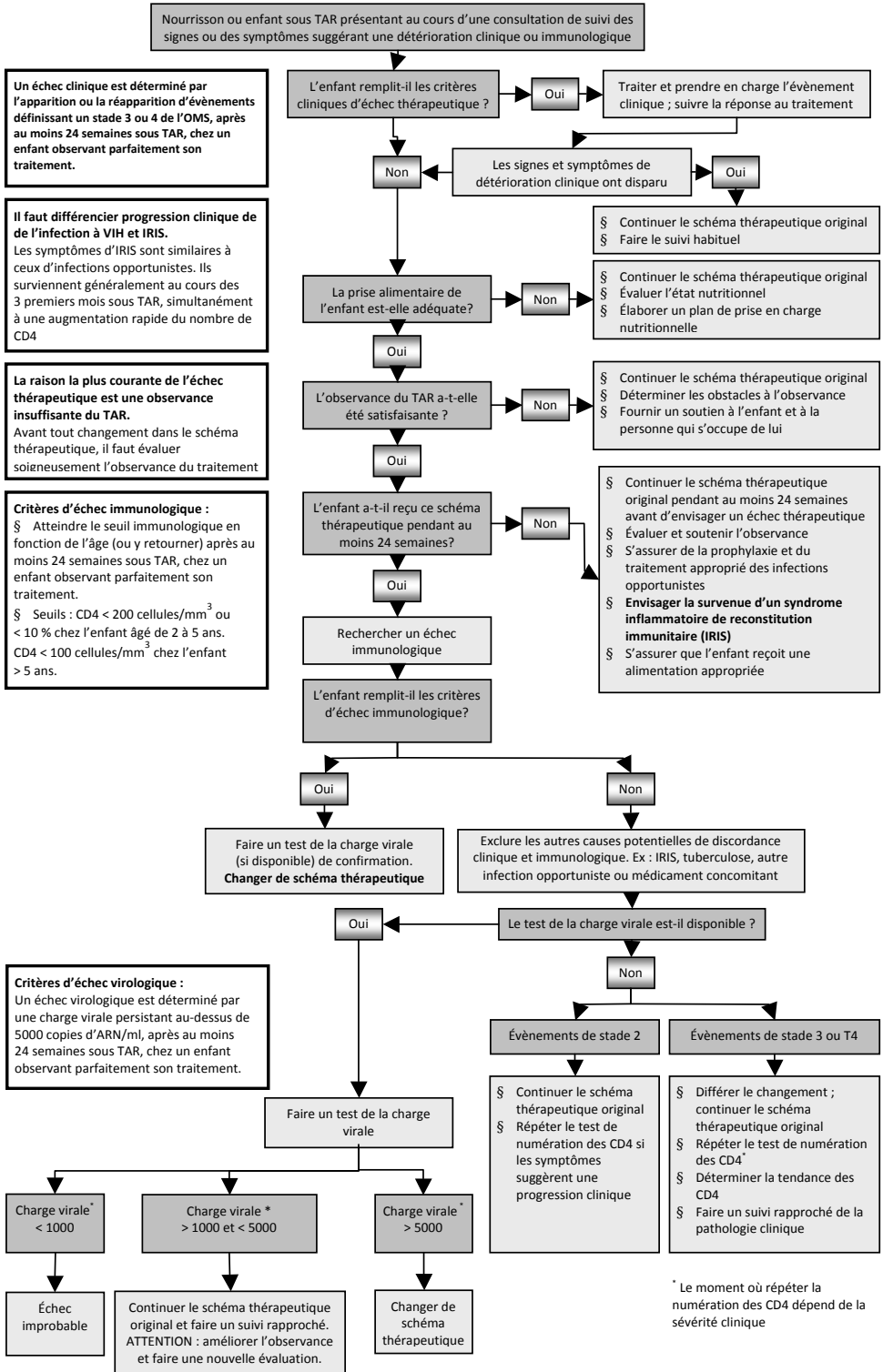




Figure 10. Prise en charge d'un échec thérapeutique quand le test de numération des CD4 n'est pas disponible

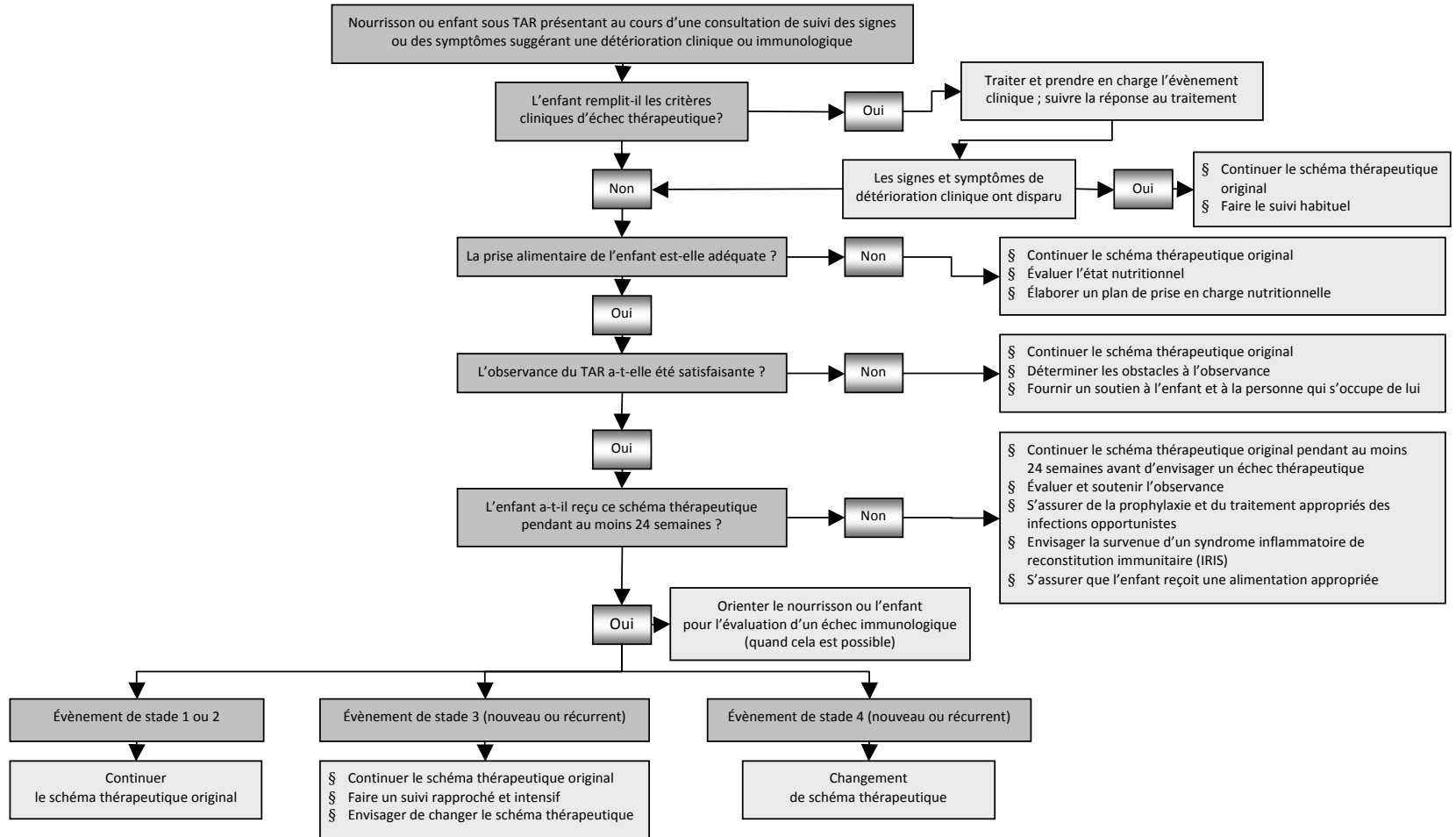
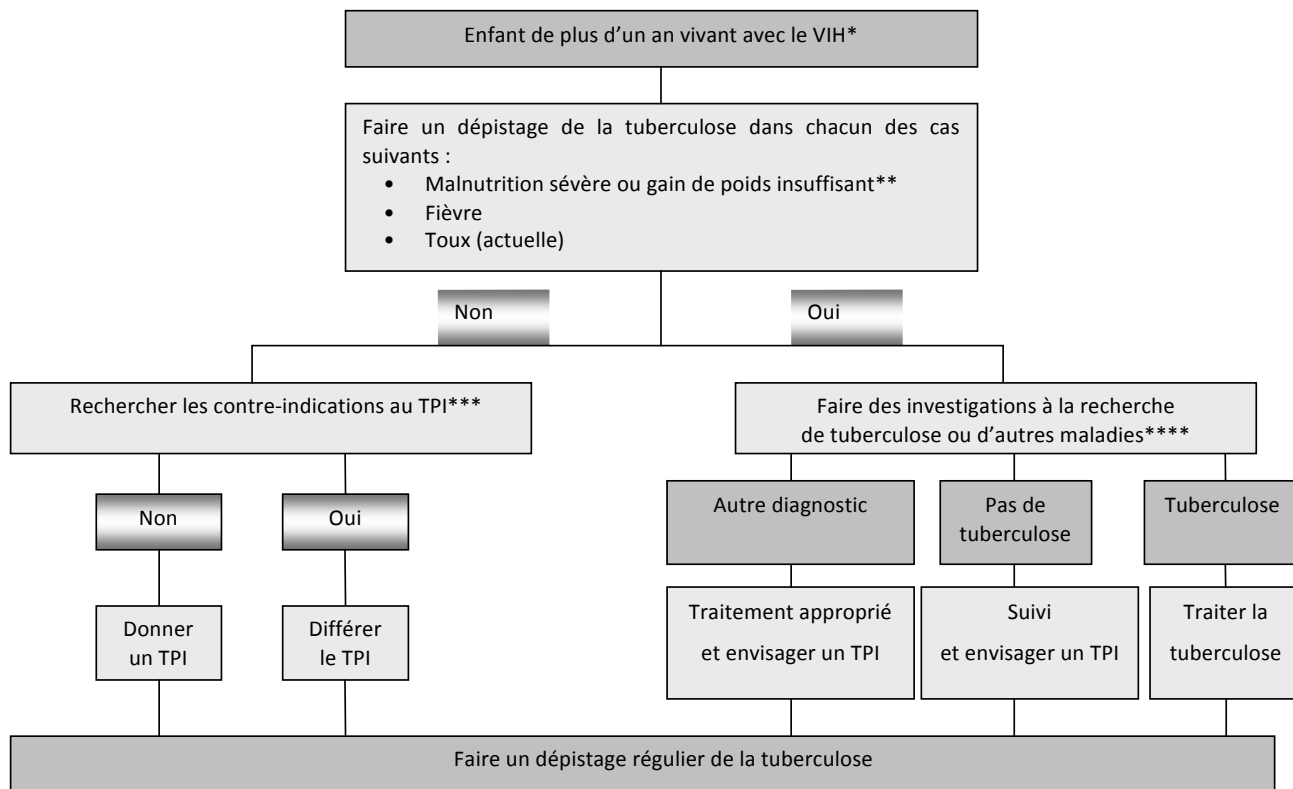


Figure 11. Dépistage de la tuberculose et traitement préventif par l'isoniazide (TPI) chez les enfants vivant avec le VIH en situation de ressources limitées



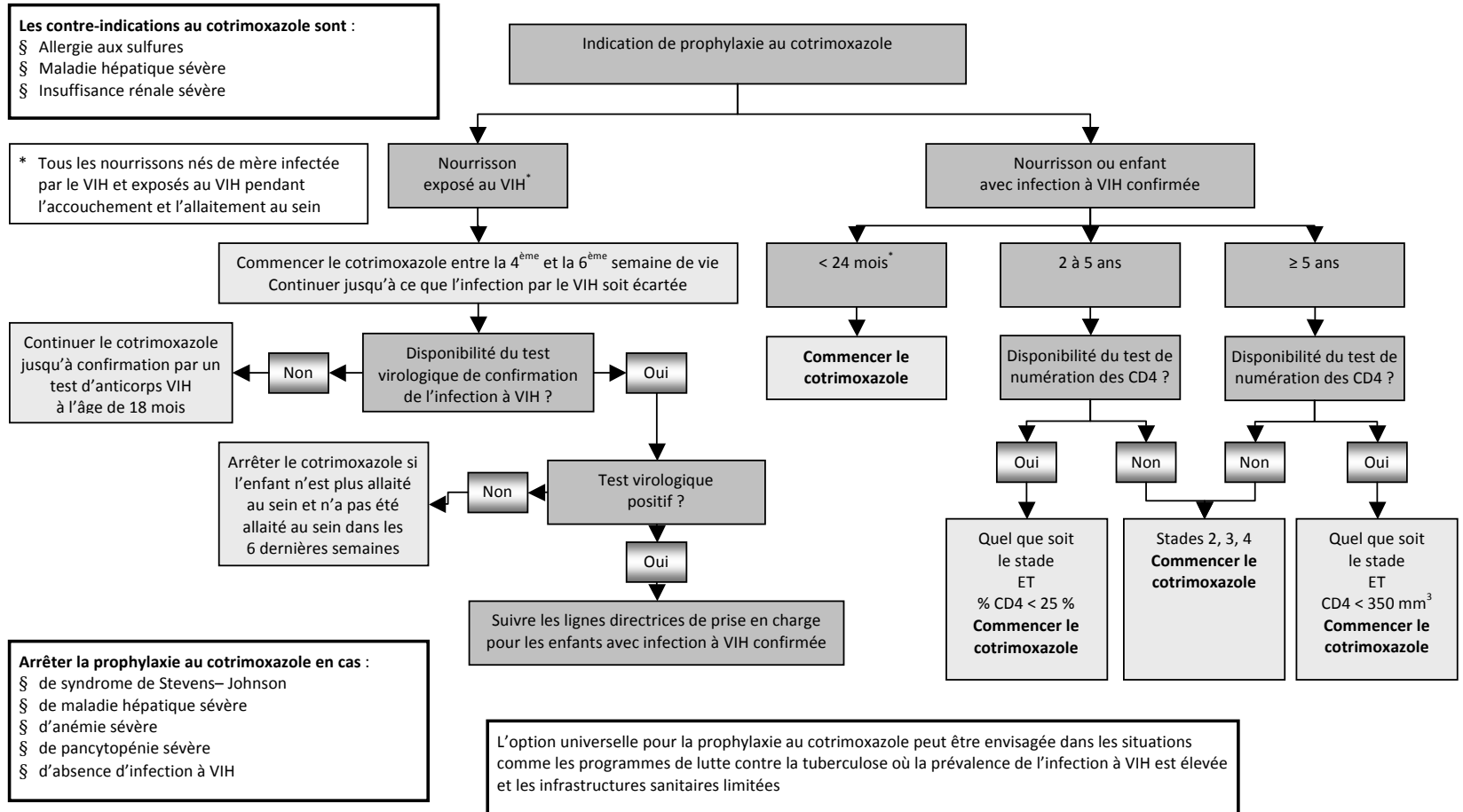
\* Voir le sous-chapitre 13.2.

\*\* Diagnostic de malnutrition sévère établi sur les signes d'émaciation sévère, ou d'œdème des deux pieds, ou sur un rapport poids pour âge inférieur à 3 scores-z, ou un périmètre brachial à mi-hauteur inférieur à 115 mm chez le nourrisson et l'enfant de 6 à 60 mois ; 129 mm chez l'enfant de 5 à 9 ans ; 160 mm chez l'enfant 10 à 14 ans. Prise de poids insuffisante [146]. (Voir sous-chapitre 13.2.)

\*\*\* Les contre-indications sont : hépatite active (aiguë ou chronique) et symptômes de neuropathie périphérique. Un antécédent de tuberculose n'est pas une contre-indication pour commencer un TPI. Bien que cela ne soit pas indispensable avant de commencer un TPI, un test intradermique à la tuberculine est réalisé dans certains programmes lors de l'évaluation des critères pour savoir si l'enfant doit commencer un TPI.

\*\*\*\* Selon les directives nationales.

Figure 12. Commencer une prophylaxie au cotrimoxazole



## ANNEX K: REFERENCES

1. WHO, U., UNICEF, *Towards universal access: Scaling up priority hiv/aids interventions in the health sector. Progress report 2008*. 2008: Geneva.
2. WHO, UNAIDS, and UNICEF, *Towards universal access: Scaling up priority hiv/aids interventions in the health sector. Progress report 2009*. 2009: Geneva.
3. KIDS-ART-LINC Collaboration, Low risk of death, but substantial program attrition, in pediatric hiv treatment cohorts in sub-saharan africa. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008. 49 (5): p. 523-31.
4. WHO, *Antiretroviral therapy for hiv infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach*. 2006, Geneva: World Health Organization.
5. Violari, A., et al., *Early antiretroviral therapy and mortality among hiv-infected infants*. *N Engl J Med*, 2008. 359 (21): p. 2233-44.
6. Gilks, C.F., et al., The who public-health approach to antiretroviral treatment against hiv in resource-limited settings. *Lancet*, 2006. 368 (9534): p. 505-10.
7. WHO, *Antiretroviral therapy for hiv infection in adults and adolescents in resource-limited settings: Towards universal access. Recommendations for a public health approach*. 2010, Geneva: World Health Organization.
8. WHO, *Who recommendations on the diagnosis of hiv infection in infants and children*. 2010, Geneva: World Health Organization.
9. GRADE Working Group, Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004. 328.
10. Guyatt, G.H., et al., Grade: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336 (7650): p. 924-6.
11. WHO, *The who handbook for guideline development*. March 2008 ed. 2008, Geneva.
12. Violari, A., et al. *Antiretroviral therapy initiated before 12 weeks of age reduces early mortality in young hiv-infected infants: Evidence from the children with hiv early antiretroviral therapy (cher) study*. in *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*. 2007. Sydney, Australia.
13. Mphatswe, W., et al., *High frequency of rapid immunological progression in african infants infected in the era of perinatal hiv prophylaxis*. *AIDS* 2007. 21 (10): p. 1253-61.
14. Prendergast, A., et al. *Randomized, controlled trial of 3 approaches to management of hiv-infected infants*. in *15th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections*. 2008. Boston, USA.
15. WHO, *Report of the who guideline review meeting to review recommendations on diagnosis of hiv infection in infants and children*. 2009, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
16. WHO, *Report and recommendations of the who guideline review meeting to review recommendations on the diagnosis of hiv infection in infants and children*. 2008, World Health Organization: Geneva.
17. Berk, D., et al., Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal hiv infection in a population-based cohort. *JAMA*, 2005. 293: p. 2221-31.
18. Cherutich, P., et al., Optimizing paediatric hiv care in kenya: Challenges in early infant diagnosis. *Bull World Health Organ*, 2008. 86 (2): p. 155-60.
19. UNICEF, S.W.a. *Co-trimoxazole prophylaxis for hiv-exposed and hiv-infected infants and children. Practical approaches to implementation and scale up*. 2010 [cited 2010; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/co-trimoxazole/en/index.html>].

20. WHO, *Revised principles and recommendations on hiv and infant feeding*. 2010, Geneva: World Health Organization.
21. WHO, *Antiretroviral therapy for hiv infection in adults and adolescents, recommendations for a public health approach*. 2010, Geneva: World Health Organization.
22. Lambert, J., et al., Performance characteristics of hiv-1 culture and hiv-1 DNA and rna amplification assays for early diagnosis of perinatal hiv-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 34 (5): p. 512-09.
23. Delamare, C., et al., Hiv-1 rna detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997. 15 (2): p. 121-25.
24. Young, N., et al., Early diagnosis of hiv-1-infected infants in thailand using rna and DNA pcr assays sensitive to non-b subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000. 24 (5): p. 401-07.
25. Nesheim, S., et al., Quantitative rna testing for diagnosis of hiv-infected infants. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 32 (2): p. 192-95.
26. Horwood, C., et al., Diagnosis of paediatric hiv infection in a primary health care setting with a clinical algorithm. *Bull World Health Organ*, 2003. 81 (12): p. 858-66.
27. De Baets, A.J., et al., Care and treatment of hiv-infected children in africa: Issues and challenges at the district hospital level. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. 26 (2): p. 163-73.
28. Peltier, C., et al., Validation of 2006 who prediction scores for true hiv infection in children less than 18 months with a positive serological hiv test. *PLoS One*. 2009; 4 (4), p. e5312.
29. Jones, S.A., G.G. Sherman, and A.H. Coovadia, Can clinical algorithms deliver an accurate diagnosis of hiv infection in infancy? *Bull World Health Organ*, 2005. 83 (7): p. 559-60.
30. Brahmabhatt, H., et al., Mortality in hiv-infected and uninfected children of hiv-infected and uninfected mothers in rural uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. 41 (4): p. 504-08.
31. Newell, M.L., et al., Mortality of infected and uninfected infants born to hiv-infected mothers in africa: A pooled analysis. *Lancet*, 2004. 364 (9441): p. 1236-43.
32. Group, D.A.D.S., Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in hiv-infected patients enrolled in the d: A: D study. *Lancet*, 2008. 371: p. 1417-26.
33. Various, Child survival series. *The Lancet*, 2003.
34. ANECCA, *Handbook on paediatric aids in africa*, ed. D. Tindyebwa, et al. 2006: USAID.
35. Bikaako-Kajura, W., et al., *Disclosure of hiv status and adherence to daily drug regimens among hiv-infected children in uganda*. *AIDS Behav.*, 2006. 10 (4 Suppl): p. S85-93.
36. Wiener, L., et al., Disclosure of an hiv diagnosis to children: History, current research, and future directions. *J Dev Behav Pediatr* 2007. 28 (2): p. 155-66.
37. Sutcliffe, C.G., et al., Survival from 9 months of age among hiv-infected and uninfected zambian children prior to the availability of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2008. 47 (6): p. 837-44.
38. Fassinou, P., et al., *Highly active antiretroviral therapies among hiv-1-infected children in abidjan, cote d'ivoire*. *AIDS*, 2004. 18 (14): p. 1905-13.
39. Dunn, D., Short-term risk of disease progression in hiv-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: A meta-analysis. *Lancet*, 2003. 362 (9396): p. 1605-11.

40. Dunn, D., et al., Current cd4 cell count and the short-term risk of aids and death before the availability of effective antiretroviral therapy in hiv-infected children and adults. *J Infect Dis*, 2008. 197 (3): p. 398-404.
41. Little K, et al., Disease progression in children with vertically-acquired hiv infection in sub-saharan africa: Reviewing the need for hiv treatment. *Curr HIV Res*, 2007 5 (2): p. 139-53.
42. Chintu, C., et al., Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in hiv-infected zambian children (chap): A double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004. 364 (9448): p. 1865-71.
43. Committee, C.C.C.f.K.C.k.A.a.W., Markers for predicting mortality in untreated hiv-infected children in resource-limited settings: A meta-analysis. *AIDS*, 2008. 22 (1): p. 97-105.
44. WHO, *Preferred antiretroviral medicines for treating and preventing hiv infection in younger children. Report of the who paediatric antiretroviral working group*. 2008 WHO: Geneva.
45. Corbett, A., et al. *Pharmacokinetics between trade and generic liquid and split tablet formulations of lamivudine, stavudine, and nevirapine in hiv-infected malawian children*. in *International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005. Washington, DC, USA.
46. King, J.R., et al., Antiretroviral pharmacokinetics in the paediatric population: A review. *Clin Pharmacokinet*, 2002. 41 (14): p. 1115-33.
47. Sutcliffe, C.G., et al., Effectiveness of antiretroviral therapy among hiv-infected children in sub-saharan africa. *Lancet Infect Dis*, 2008. 8 (8): p. 477-89.
48. Patel, K., et al., Long-term effects of highly active antiretroviral therapy on cd4+ cell evolution among children and adolescents infected with hiv: 5 years and counting. *Clin Infect Dis*, 2008. 46 (11): p. 1751-60.
49. Eley, B., et al., Initial experience of a public sector antiretroviral treatment programme for hiv-infected children and their infected parents. *S Afr Med J*, 2004. 94 (8): p. 643-6.
50. Gortmaker, S.L., et al., Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with hiv-1. *N Engl J Med*, 2001. 345 (21): p. 1522-8.
51. Kline, M.W., et al., Comprehensive pediatric human immunodeficiency virus care and treatment in constanta, romania: Implementation of a program of highly active antiretroviral therapy in a resource-poor setting. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23 (8): p. 695-700.
52. Puthanakit, T., et al., Efficacy of highly active antiretroviral therapy in hiv-infected children participating in thailand's national access to antiretroviral program. *Clin Infect Dis*, 2005. 41 (1): p. 100-7.
53. Lockman, S., et al., Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med*, 2007. 356 (2): p. 135-47.
54. NIAID, N.I.o.A.a.I.D., National Institute of Health, *Bulletin: Ritonavir-boosted lopinavir proves superior to nevirapine in hiv-infected infants who received single-dose nevirapine at birth*. 2009.
55. Palumbo, P., et al., *Nevirapine (nvp) vs lopinavir-ritonavir (lpv/r)-based antiretroviral therapy (art) in single dose nevirapine (sdnvp)-exposed hiv-infected infants: Preliminary results from the impact p1060 trial in 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention 2009*: Capetown, South Africa.
56. Coovadia, A., Abrams, E, Strehlau, R, Martens, L, Sherman, G, Meyers, T, Kuhn, L, NEVEREST Study Team. *Randomized clinical*

- cal trial of switching to nevirapine-based therapy for infected children exposed to nevirapine prophylaxis. in IAS. 2009. Cape Town.
57. Handforth, J. and M. Sharland, Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in children. *Paediatr Drugs*, 2004. 6 (3): p. 147-59.
  58. Arribas, J.R., The rise and fall of triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor (nrti) regimens. *J Antimicrob Chemother*, 2004. 54 (3): p. 587-92.
  59. Gulick, R.M., et al., Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of hiv-1 infection. *N Engl J Med*, 2004. 350 (18): p. 1850-61.
  60. Staszewski, S., et al., Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive hiv-infected adults: A randomized equivalence trial. *Jama*, 2001. 285 (9): p. 1155-63.
  61. Bang, L.M. and L.J. Scott, Emtricitabine: An antiretroviral agent for hiv infection. *Drugs*, 2003. 63 (22): p. 2413-24; discussion 25-6.
  62. Saez-Llorens, X., et al., Long-term safety and efficacy results of once-daily emtricitabine-based highly active antiretroviral therapy regimens in human immunodeficiency virus-infected pediatric subjects. *Pediatrics*, 2008. 121 (4): p. e827-35.
  63. European paediatric lipodystrophy group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in hiv-infected children in europe. *AIDS*, 2004. 18 (10): p. 1443-51.
  64. Van Dyke, R., et al., Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in hiv-infected children. *J Infect Dis*, 2008. 198 (11): p. 1599-608.
  65. Green, H., et al., Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*, 2007. 21 (8): p. 947-55.
  66. D: A: D study group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in hiv-infected patients enrolled in the d: A: D study. *Lancet* 2008. 371: p. 1417-26.
  67. Lundgren, J., et al., *Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in hiv-infected patients enrolled in the smart study.*, in XVII international AIDS Conference. 2008: Mexico City.
  68. Benson, C., et al., *No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or severe cardiovascular disease events: Results from actg a5001, in 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* 2009: Montreal, Canada.
  69. Cutrell, A., et al., *Is abacavir-containing combination antiretroviral therapy associated with myocardial infarction? No association identified in pooled summary of 54 clinical trials.*, in XVII International AIDS Conference. 2008: Mexico City.
  70. Birkus, G., M.J. Hitchcock, and T. Cihlar, Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: Comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002. 46 (3): p. 716-23.
  71. Paediatric european network for treatment of aids (penta). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without neftinavir in children with hiv-1 who have not previously been treated: The penta 5 randomised trial. *Lancet*, 2002. 359 (9308): p. 733-40.
  72. Gallant, J.E., et al., Tenofovir df, emtricitabine, and efavirenz vs. Zidovudine, lamivudine, and efavirenz for hiv. *N Engl J Med*, 2006. 354 (3): p. 251-60.
  73. Verhelst, D., et al., Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: A first

- case report. *Am J Kidney Dis*, 2002. 40 (6): p. 1331-3.
74. Karras, A., et al., Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: Three cases of renal failure, fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis*, 2003. 36 (8): p. 1070-3.
  75. Schaaf, B., et al., Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*, 2003. 37 (3): p. e41-3.
  76. Giacometti, V., et al., A 12 month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in hiv-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 2005. 40 (4): p. 448-50.
  77. Hazra, R., et al., Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric hiv infection. *Pediatrics*, 2005. 116 (6): p. e846-54.
  78. Purdy, J., et al., Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*, 2008. 152 (4): p. 582-84.
  79. Aupibul, L., et al., Haematological changes after switching from stavudine to zidovudine in hiv-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2008. 9 (5): p. 317-21.
  80. Kline, M.W., et al., A phase i/ii evaluation of stavudine (d4t) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 1995. 96 (2 Pt 1): p. 247-52.
  81. Kline, M.W., et al., A pilot study of combination therapy with indinavir, stavudine (d4t), and didanosine (ddi) in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Pediatr*, 1998. 132 (3 Pt 1): p. 543-6.
  82. Pollard, R.B., et al., A phase ii randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavu-  
dine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 cd4 cells who were antiretroviral naive (actg 298). *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002. 18 (10): p. 699-704.
  83. Hoggard, P.G., et al., Effects of drugs on 2'.3'-dideoxy-2'.3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997. 41 (6): p. 1231-6.
  84. Ena, J., et al., Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine and efavirenz-containing regimens in hiv-infected patients. *Int J STD AIDS*, 2003. 14 (11): p. 776-81.
  85. Keiser, P., et al., Comparison of nevirapine and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive patients: A cohort study. *HIV Clin Trials*, 2002. 3 (4): p. 296-303.
  86. Keiser, P., et al., Comparison of efficacy of efavirenz and nevirapine: Lessons learned for cohort analysis in light of the 2nn study. *HIV Clin Trials*, 2003. 4 (5): p. 358-60.
  87. Law, W.P., et al., Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the hiv-nat cohort, thailand, 1996-2001. *AIDS*, 2003. 17 (15): p. 2191-9.
  88. Martin-Carbonero, L., et al., Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials*, 2003. 4 (2): p. 115-20.
  89. Moyle, G.J., Nnrri choice: Has 2nn changed our practice? *AIDS Read*, 2003. 13 (7): p. 325-8.
  90. van Leth, F., et al., Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: A randomised open-label trial, the 2nn study. *Lancet*, 2004. 363 (9417): p. 1253-63.
  91. Teglas, J.P., et al., Tolerance of efavirenz in children. *AIDS*, 2001. 15 (2): p. 241-3.
  92. Ren, Y., et al., Effect of rifampicin on efavirenz pharmacokinetics in hiv-infected child-



- ren with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009. 50 (5): p. 439-43.
93. Cohn, S. and J. Hitti, Issues regarding use of hormonal contraceptives in clinical trials of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology*, 2005 (38 Suppl 1): p. S21-22.
  94. Cohn, S.E., et al., Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: Effective contraception and lack of clinically significant interactions. *Clin Pharmacol Ther*, 2007. 81 (2): p. 222-27.
  95. Watts, D., et al., Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among hiv-infected women on antiretroviral therapy: Actg a5093. *Contraception*, 2008. 77 (2): p. 84-90.
  96. Nanda, K., et al., Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. *Fertility and Sterility*, 2008. 90 (4): p. 965-71.
  97. Blanche, S., et al., Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS*, 2009. 23 (15): p. 2005-13.
  98. Braitstein, P., et al., Mortality of hiv-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: Comparison between low-income and high-income countries. *Lancet Infect Dis*, 2006. 367 (9513): p. 817-24.
  99. Coutinho, A.M., et al., *Utility of routine viral load, cd4 cell count, and clinical monitoring among hiv-infected adults in uganda: A randomized trial*, in 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008: Boston, USA.
  100. Moore, D., et al., Cd4+ t-cell count monitoring does not accurately identify hiv-infected adults with virologic failure receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology*, 2008. 49 (5): p. 477-84.
  101. DART, T.T., Routine versus clinically driven laboratory monitoring of hiv antiretroviral therapy in africa (dart): A randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2010. 375 (9709): p. 123-31.
  102. WHO, *Use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing hiv infection in infants*. 2010, Geneva: World Health Organization.
  103. Bolton-Moore, C., et al., Clinical outcomes and cd4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in zambia. *JAMA*, 2007. 298 (16): p. 1888-99.
  104. Shelburne, S.A., M. Montes, and R.J. Hamill, Immune reconstitution inflammatory syndrome: More answers, more questions. *J Antimicrob Chemother*, 2005.
  105. Hirsch, H.H., et al., Immune reconstitution in hiv-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2004. 38 (8): p. 1159-66.
  106. Boulware, D., S. Callens, and S. Pahwa, Pediatric hiv immune reconstitution inflammatory syndrome (iris). *Curr Opin HIV AIDS*, 2008. 3 (4): p. 461-67.
  107. Kilborn, T. and M. Zampoli, Immune reconstitution inflammatory syndrome after initiating highly active antiretroviral therapy in hiv-infected children. *Pediatr Radiol*, 2009. 39 (6): p. 569-74.
  108. Jevtovic, D.J., et al., The prevalence and risk of immune restoration disease in hiv-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2005. 6 (2): p. 140-3.
  109. Zampoli, M., T. Kilborn, and B. Eley, Tuberculosis during early antiretroviral-induced immune reconstitution in hiv-infected children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007. 11 (4): p. 417-23.
  110. Tangsinmankong, N., et al., Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in hiv-infected children. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. 113 (4): p. 742-6.

111. Nuttall, J.J., et al., Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced human immunodeficiency virus infection: A case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23 (7): p. 683-5.
112. Puthanakit, T., et al., Immune reconstitution syndrome due to bacillus calmette-guerin after initiation of antiretroviral therapy in children with hiv infection. *Clin Infect Dis*, 2005. 41 (7): p. 1049-52.
113. Puthanakit, T., et al., Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. 25 (1): p. 53-58.
114. McComsey, G.A. and E. Leonard, Metabolic complications of hiv therapy in children. *AIDS*, 2004. 18 (13): p. 1753-68.
115. Sharland, M., et al., Penta guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med*, 2004. 5 Suppl 2: p. 61-86.
116. Haas, D.W., Pharmacogenomics and hiv therapeutics. *J Infect Dis*, 2005. 191 (9): p. 1397-400.
117. Verweel, G., et al., Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics*, 2002. 109 (2): p. E25.
118. Lindsey, J.C., 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 (5): p. 1385-93.
119. McCoig, C., et al., Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid hiv rna, hiv resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J Pediatr*, 2002. 141 (1): p. 36-44.
120. Mofenson, L.M., 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 (5): p. 1029-38.
121. Florence, E., et al., The role of non-viral load surrogate markers in hiv-positive patient monitoring during antiviral treatment. *Int J STD AIDS*, 2004. 15 (8): p. 538-42.
122. Renaud-Théry, F., et al., Use of antiretroviral therapy in resource-limited countries in 2006: Distribution and uptake of first- and second-line regimens. *AIDS*, 2007. 21 (Suppl4): p. S89-95.
123. Renaud-Théry, F., et al., *Use of antiretroviral therapy in resource-limited countries in 2007: Up-take of 2nd-line and paediatric treatment stagnant*, in XVII International AIDS Conference. 2008: Mexico City.
124. Sungkanuparph, S., et al., Options for a second-line antiretroviral regimen for hiv type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails. *Clin Infect Dis*, 2007. 44 (3): p. 447-52.
125. Puthanakit, T., et al., Hiv-1 drug resistance mutations in children after failure of first-line nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *HIV Med*.
126. Floren, L.C., et al., Nelfinavir pharmacokinetics in stable human immunodeficiency virus-positive children: Pediatric aids clinical trials group protocol 377. *Pediatrics*, 2003. 112 (3 Pt 1): p. e220-7.
127. Pelton, S.I., et al., Switch from ritonavir to indinavir in combination therapy for hiv-1-infected children. *Clin Infect Dis*, 2005. 40 (8): p. 1181-7.
128. Saez-Llorens, X., et al., Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency

- virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22 (3): p. 216-24.
129. Averbuch, D., et al., Diminished selection for thymidine-analog mutations associated with the presence of m184v in ethiopian children infected with hiv subtype c receiving lamivudine-containing therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. 25 (11): p. 1049-56.
  130. Campbell, T.B., et al., Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant hiv-1 infection. *Clin Infect Dis*, 2005. 41 (2): p. 236-42.
  131. Walmsley, S., et al., Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of hiv infection. *N Engl J Med*, 2002. 346 (26): p. 2039-46.
  132. Kovacs, A., et al., Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive hiv disease and complete or partial viral load response. *J Infect Dis*, 2005. 192 (2): p. 296-302.
  133. Chintu, C. and P. Mwaba, Tuberculosis in children with human immunodeficiency virus infection. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005. 9 (5): p. 477-84.
  134. Geoghagen, M., et al., Tuberculosis and hiv co-infections in jamaican children. *West Indian Med J*, 2004. 53 (5): p. 339-45.
  135. Lawn, S.D., et al., Impact of hiv infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in south africa: The need for age-specific interventions. *Clin Infect Dis*, 2006. 42 (7): p. 1040-7.
  136. Ispas, D., et al., Evidence for tuberculous infection in romanian hiv-positive children by enzyme-linked immunosorbent assay. *Pediatr AIDS HIV Infect*, 1996. 7 (2): p. 98-102.
  137. Jeena, P.M., et al., Impact of hiv-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in durban, south africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002. 6 (8): p. 672-8.
  138. Palme, I.B., et al., Risk factors for human immunodeficiency virus infection in ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*, 2001. 20 (11): p. 1066-72.
  139. Ramirez-Cardich, M.E., et al., Clinical correlates of tuberculosis co-infection in hiv-infected children hospitalized in peru. *Int J Infect Dis*, 2006.
  140. WHO, *Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of hiv-infected children (6 months-14 years)*. Handbook. Preliminary version for country introduction. 2009, Geneva: World Health Organization.
  141. WHO, *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* 2006: Geneva.
  142. WHO, Report of the meeting on tb medicines for children who headquarters, in *WHO report on TB medicines for children*. 2008: Geneva, Switzerland.
  143. Zar, H.J., et al., Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with hiv: Randomised controlled trial. *BMJ*, 2007. 334 (7585): p. 136.
  144. WHO, The second meeting of the subcommittee of the expert committee on the selection and use of essential medicines; 29 september to 3 october 2008; draft report in *WHO Technical Report Series*. 2008, WHO: Geneva.
  145. Madhi, S., et al., *Lack of efficacy of primary isoniazid (inh) prophylaxis in increasing tuberculosis (tb) free survival in hiv-infected (hiv +) south african children*, in 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC™) 46th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, 2008: Washington, D.C., USA.
  146. WHO, *Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive the-*

- rapy for people living with hiv in resource-constrained settings. 2010, Geneva: World Health Organization.
147. Akolo, C., et al., *Treatment of latent tuberculosis infection in hiv infected persons*. Cochrane Database Syst Rev., 2010 (1): CD000171).
  148. Grimwade, K. and G.H. Swingler, *Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in children with hiv infection*. Cochrane Database Syst Rev, 2006 (1): p. CD003508.
  149. Nunn, A., et al., Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in hiv infected adults being treated for tuberculosis: Randomised clinical trial. *BMJ*, 2008. 337 (a257).
  150. Grimwade, K., et al., Effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis on mortality in adults with tuberculosis in rural south africa. *Aids*, 2005. 19 (2): p. 163-8.
  151. Marais, B., Gie, R, Hesselning, A, Schaaf, H, Lombard, C, Enarson, D, Beyers, N., A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*, 2006 118: p. 1350-9.
  152. Van Rheeunen, P., The use of a paediatric tuberculosis score chart in an hiv-endemic area. *Trop Med Int Health*, 2002. 7: p. 435-4.
  153. Davies, M., Connell, T, Johannisen, C, et al., Detection of tuberculosis in hiv-infected children using an enzyme-linked immunospot assay. *AIDS* 2009. 23 p. 961-9.
  154. Liebeschuetz, S., Bamber, S, Ewer, K, Deeks, J, Pathan, A, Lalvani, A, Diagnosis of tuberculosis in south african children with a t-cell-based assay: A prospective cohort study. *Lancet* 2004. 364: p. 2196-203.
  155. Mandalakas, A., Hesselning, A, Chegou, N, et al., High level of discordant igt results in hiv-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008. 12: p. 417-23.
  156. Patel, A., et al., Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naive patients in india who are coinfectd with tuberculosis and hiv-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 37 (1): p. 1166-69.
  157. Finch, C.K., et al., Rifampin and rifabutin drug interactions: An update. *Arch Intern Med*, 2002. 162 (9): p. 985-92.
  158. Kwara, A., T.P. Flanigan, and E.J. Carter, Highly active antiretroviral therapy (haart) in adults with tuberculosis: Current status. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005. 9 (3): p. 248-57.
  159. Van Cutsem, G., et al. *Tb/hiv coinfectd patients on rifampicin-containing treatment have equivalent art treatment outcomes and concurrent use of nevirapine is not associated with increased hepatotoxicity*, abstract wepp0303 in Third International AIDS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. 2005. Rio de Janeiro, Brazil.
  160. Barlow-Mosha L, P.M., T Parsons, P Ajuna, M. Lutajjuma, B Musoke, D Bagenda, M. Mubiru, M. Mirochnick, and MUJHU Intl Leadership Award (EGPAF) Team, *Nevirapine concentrations in hiv-infected ugandan children on adult fixed-dose combination tablet art, with and without rifampicin-based treatment for active m. Tuberculosis infection*, in 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009: Montreal.
  161. Prasitsuebsai W, C.T., Capparelli E, Vanprapar N, Lapphra K, Chearskul P, Chokepchai-bulkit K, *Pharmacokinetics of nevirapine when co-administered with rifampin in hiv-infected thai children with tb, in 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 2009: Montreal.
  162. Munderi, P., et al., Nevirapine/zidovudine/lamivudine has superior immunological and virological responses not reflected in clinical outcomes in a 48-week randomized comparison with abacavir/zidovudine/lamivudine in hiv-infected ugandan adults with low cd4 cell counts. *HIV Med.*, 2010.

163. Reid, A., et al., Severe renal dysfunction and risk factors associated with renal impairment in hiv-infected adults in africa initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2008. 46 (8): p. 1271-81.
164. Baleta, A., Trial finds simultaneous hiv/tuberculosis treatment beneficial. *Lancet Infect Dis*, 2008. 8 (11): p. 669.
165. Ren, Y., et al., Effect of rifampicin on lopinavir pharmacokinetics in hiv-infected children with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008. 57 (5): p. 566-69.
166. Jarvis, B. and D. Faulds, Nelfinavir. A review of its therapeutic efficacy in hiv infection. *Drugs*, 1998. 56 (1): p. 147-67.
167. Niemi, M., et al., Pharmacokinetic interactions with rifampicin: Clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*, 2003. 42 (9): p. 819-50.
168. Hesseling, A., et al., Disseminated bacille calmette-guérin disease in hiv-infected south african infants. *Bulletin of the World Health Organization*, 2009 (87).
169. Meintjes, G., et al., Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*, 2008. 8: p. 516-23.
170. WHO, *Vitamin a supplements: A guide to their use in the treatment and prevention of vitamin a deficiency and xerophthalmia. Second edition*, ed. W.H. Organization. 1997, Geneva, Switzerland.
171. WHO, *Management of serious malnutrition: A manual for physicians and other senior health workers*. 1998, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
172. WHO, *Management of a child with a serious infection or malnutrition: Guidelines for the care at the first-referral level in developing countries*, ed. W.H.O. WHO/FCH/CAH/00.1. 2000, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
173. WHO, *HIV and infant feeding: A guide for health-care managers and supervisors*, ed. W.H. Organization. 2003, Geneva, Switzerland.
174. WHO, *Hiv and infant feeding: Guidelines for decision-makers*, ed. W.H. Organization. 2003, Geneva, Switzerland.
175. WHO, *Nutrient requirements for people living with hiv/aids. Report of a technical consultation*. World health organization, geneva, 13-15 may 2003, WHO, Editor. 2003: Geneva, Switzerland.
176. Chandra, R., Kumari, S., Nutrition and immunity: An overview. *J Nutr* 1994. 124: p. 1433S-35S.
177. Arpadi, S.M., et al., Growth velocity, fat-free mass and energy intake are inversely related to viral load in hiv-infected children. *J Nutr*, 2000. 130 (10): p. 2498-502.
178. Callens, S., et al., SARA team., Mortality and associated factors after initiation of pediatric antiretroviral treatment in the democratic republic of the congo. *Pediatr Infect Dis J*, 2009. 28: p. 35-40.
179. Rollins, N., van den Broek, J, Kindra, G, Pent, M, Bennish, M., The effect of nutritional support on weight gain of hiv-infected children with prolonged diarrhea. *Acta Paediatr*, 2007. 96: p. 65-8.
180. Batterham, M., Investigating heterogeneity in studies of resting energy expenditure in persons with hiv/aids: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2005. 81: p. 702-13.
181. Chang, E., Sekhar, R, Patel, S, Balasubramanyam, A., Dysregulated energy expenditure in hiv-infected patients: A mechanistic review. *Clin Infect Dis*, 2007. 44: p. 1509-17.
182. Henderson, R., Talusan, K, Hutton, N, Yolken, R, Caballero, B., Resting energy expenditure and body composition in children with hiv infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir*, 1998. 19: p. 150-7.

183. Johann-Liang, R., et al., Energy balance, viral burden, insulin-like growth factor-1, interleukin-6 and growth impairment in children infected with human immunodeficiency virus. *AIDS*, 2000. 14 (6): p. 683-90.
184. Mahlangu, S., Grobler, L., Visser, M., Volmink, J., *Nutritional interventions of reducing morbidity and mortality in people with hiv*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007. 3: p. Art no. CD004536.
185. Irlam, J., Visser, M., Rollins, N., Siegfried, N., *Micronutrient supplementation in children and adults with hiv infection*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005. 4: p. Art no. CD003650.
186. Fawzi, W., Msmanga, G., Spiegelman, D., Urassa, E., McGrath, N., Mwakagile, D., et al., Randomised trial of effects of vitamin supplementation on pregnancy outcomes and t cell counts in hiv-1 infected women in tanzania. *Lancet*, 1998. 351: p. 1477-82.
187. Coutoudis, A., et al., The effects of vitamin a supplementation on the morbidity of children born to hiv-infected women. *Am J Public Health*, 1995. 85 (8 Pt 1): p. 1076-81.
188. Fawzi, W., Mbise, R., Hertzmark, E., Fataki, M., Herrera, M., Ndossi, G., et al., A randomized trial of vitamin a supplements in relation to mortality among hiv-infected and uninfected children in tanzania. *Ped Infect Dis*, 1999. 18: p. 127-33.
189. Fawzi, W., Mbise, R., Spiegelman, D., Fataki, M., Hertzmark, E., Ndossi, G., Vitamin a supplements and diarrhoeal and respiratory tract infections among children in dar es salaam, tanzania. *J Pediatr*, 2000. 137: p. 660-7.
190. Semba, R., et al., Effect of periodic vitamin a supplementation on mortality and morbidity of hiv-infected children in uganda: A controlled clinical trial. *Nutr*, 2005. 21: p. 25-31.
191. WHO, *Integrated management of childhood illness for high hiv settings* 2008, Geneva: World Health Organization.
192. Bobat, R., Coovadia, H., Stephen, C., Naidoo, K., McKerrow, N., Black, R., Moss, W., Safety and efficacy of zinc supplementation for children with hiv-1 infection in south africa: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005. 366: p. 1862-7.
193. Chhagan, M., van den Broeck, J., Luabeya, K., Mpontshane, N., Tucker, K., Bennish, M., Effect of micronutrient supplementation on diarrhoeal disease among stunted children in rural south africa. *Eur J Nutr*, 2009. 63: p. 850-7.
194. Luabeya, K., et al., Zinc or multiple micronutrient supplementation to reduce diarrhea and respiratory disease in south african children: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 2007. 2: p. e541.
195. WHO, D.o.N.f.H.a.D., *Who child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight -for-height and body mass index-for-age: Methods and development* ed. M. De Onis. 2006, Geneva: World Health Organization.
196. Mburu, A., Thurnham, D., Mwaniki, D., Muniu, E., Alumasa, F., de Wagt, A., The influence and benefits of controlling for inflammation on plasma ferritin and hemoglobin responses following a multi-micronutrient supplement in apparently healthy hiv + kenyan adults. *J Nutr*, 2008. 138: p. 613-19.
197. Thurnham, D., Mburu, A., Mwaniki, D., Muniu, E., Alumasa, F., de Wagt, A., Using plasma acute-phase protein concentrations to interpret nutritional biomarkers in apparently healthy hiv-1 seropositive kenyan adults. *J Nutr*, 2008. 100: p. 174-82.
198. Fergusson, P., Chinkhumba, J., Grijalva-Eternod, C., Banda, T., Mkangama, C., Tomkins, A., Nutritional recovery in hiv-infected and hiv-uninfected children with severe

- acute malnutrition. *Arch Dis Child*, 2009. 94: p. 512-16.
199. Fergusson, P., Tomkins, A., Hiv prevalence and mortality among children undergoing treatment for severe acute malnutrition in sub-saharan africa: A systematic review and meta-analysis. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*, 2009. 103: p. 541-48.
  200. WHO, *Management of severe malnutrition: A manual for physicians and other senior health workers*. 1999, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
  201. Heikens, G.T., et al., Case management of hiv-infected severely malnourished children: Challenges in the area of highest prevalence. *The Lancet*, 2008. 371 (9620): p. 1305-07.
  202. de Martino, M., et al., Puberty in perinatal hiv-1 infection: A multicentre longitudinal study of 212 children. *AIDS*, 2001. 15 (12): p. 1527-34.
  203. WHO, *Antiretroviral therapy for hiv infection in adults and adolescents in resource-limited settings: Towards universal access: Recommendations for a public health approach* 2006, Geneva: World Health Organization.
  204. Dodds S, et al., Retention, adherence, and compliance: Special needs of hiv-infected adolescent girls and young women. *Journal of Adolescent Health*, 2003. 33S: p. 39-45.
  205. WHO, *More positive living: Strengthening the health sector response to young people living with hiv*. 2008, Geneva: World Health Organization. 15.
  206. Reddi, A. and L. SC, Antiretroviral therapy adherence in children: Outcomes from africa. *AIDS*, 2008. 22 (7): p. 906-7.
  207. Simoni, J., et al., Adherence to antiretroviral therapy for pediatric hiv infection: A qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics*, 2007 119 (6): p. 1371-83.
  208. Vreeman, R., et al., A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *Pediatr Infect Dis J*, 2008 (8): p. 686-91.
  209. Saitoh, A., et al., Clinical outcomes after an unstructured treatment interruption in children and adolescents with perinatally acquired hiv infection. *Pediatrics*, 2008. 121: p. e513 - e21.
  210. Gibb, D.M., et al., Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the penta 5 trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22 (1): p. 56-62.
  211. Dolezal, C., et al., The reliability of reports of medical adherence from children with hiv and their adult caregivers. *J Pediatr Psychol*, 2003. 28 (5): p. 355-61.
  212. Ledergerber, B., et al., Predictors of trend in cd4-positive t-cell count and mortality among hiv-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*, 2004. 364 (9428): p. 51-62.
  213. Prado, J.-G., et al., Hiv type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained cd4+ t cell counts but persistent virologic failure. *Clin Infect Dis*, 2005. 41 (5): p. 729-37.
  214. Nicastrì, E., et al., Clinical outcome after 4 years follow-up of hiv-seropositive subjects with incomplete virologic or immunologic response to haart. *J Med Virol*, 2005. 76 (2): p. 153-60.
  215. Kaplan, S.S., et al., Longitudinal assessment of immune response and viral characteristics in hiv-infected patients with prolonged cd4 (+)/viral load discordance. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2005. 21 (1): p. 13-6.
  216. Brigido, L., et al., Cd4+ t-cell recovery and clinical outcome in hiv-1-infected patients exposed to multiple antiretroviral regimens: Partial control of viremia is associated with

- favorable outcome. *AIDS Patient Care STDS*, 2004. 18 (4): p. 189-98.
217. Deeks, S.G., et al., Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant hiv-1 infection. *J Infect Dis*, 2005. 192 (9): p. 1537-44.
  218. Tindyebwa, D., et al., *African network for the care of children affected by aids. Handbook on paediatric aids in africa* ed. ANECA. 2004, Kampala, Uganda.
  219. Lee, E., et al., Breast-milk shedding of drug-resistant hiv-1 subtype c in women exposed to single-dose nevirapine. *J. Infect. Dis*, 2005. 192: p. 1260-64.
  220. Moorthy, A., et al., Nevirapine resistance and breast-milk hiv transmission: Effects of single and extended-dose nevirapine prophylaxis in subtype c hiv-infected infants. *PLoS One*, 2009. 4: p. e4096.
  221. Chaix, M., et al., Impact of nevirapine (nvp) plasma concentration on selection of resistant virus in mothers who received single-dose nvp to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission and persistence of resistant virus in their infected children. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2007. 51: p. 896-901.
  222. Flys, T., et al., Nevirapine resistance in women and infants after first versus repeated use of single dose nevirapine for prevention of hiv-1 vertical transmission. *J Infect Dis*, 2008. 198 (4): p. 465 – 69.
  223. Bedri, A., et al., Extended-dose nevirapine to 6 weeks of age for infants to prevent hiv transmission via breastfeeding in ethiopia, india, and uganda: An analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*, 2008. 372 (9635): p. 300-13.
  224. Lidstrom, J., et al., Addition of extended zidovudine to extended nevirapine prophylaxis reduces nevirapine resistance in infants who were hiv-infected in utero. *AIDS*, 2010. 24 (3): p. 381-6.
  225. Machado, D.M., et al., Analysis of hiv- type 1 protease and reverse transcriptase in brazilian children failing highly active antiretroviral therapy (haart). *Rev Inst Med Trop, Sao Paulo*, 2005. 47 (1): p. 1-5.
  226. Arrivé, E., et al., Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of hiv-1: A meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 2007. 36 (5): p. 1009-21.
  227. Eshleman, S.H., et al., Analysis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in children receiving nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir (pediatric aids clinical trials group 377). *J Infect Dis*, 2001. 183 (12): p. 1732-8.
  228. Bennett, D.E., et al., The world health organization's global strategy for prevention and assessment of hiv drug resistance. *Antivir Ther*, 2008. 13 Suppl 2: p. 1-13.
  229. Richman, D., Morton, S, Wrin, T, et al., The prevalence of antiretroviral drug resistance in the united states. *AIDS*, 2004. 18: p. 1393-401.
  230. Coffin, J., Hiv population dynamics in vivo: Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*, 1995. 267: p. 483-89.
  231. Jordan, M., Bennett, D, Bertagnolio, S, Gilks, C, Sutherland, D, World health organization surveys to monitor hiv drug resistance prevention and associated factors in sentinel antiretroviral treatment sites. *Antivir Ther*, 2008. 13 Suppl 2: p. 15-23.
  232. Arrive, E., et al., Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of hiv-1: A meta-analysis. *Int J Epidemiol.*, 2007. 36: p. 1009-21.
  233. Eshleman, S., et al., Resistance after single-dose nevirapine prophylaxis emerges in a



- high proportion of malawian newborns. *AIDS*, 2005. 19: p. 2167-69.
234. Eshleman, S.H., 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 (15): p. 1951-7.
235. Hunt, G., et al., *Development of drug resistance among a cohort of hiv-infected infants exposed to nevirapine for prevention of mother-to-child transmission initiating pi-based art in south africa*, in 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009: Montreal, Canada.
236. Ngo-Giang-Huong, N., et al., *Zidovudine prophylaxis and emergence of nevirapine resistance at 6 weeks in perinatally hiv-infected infants exposed to intra-partum or newborn nevirapine.*, in 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2005: Boston, Massachusetts USA.
237. Lallemand, M., et al., *Efficacy and safety of 1-month post-partum zidovudine and didanosine to prevent hiv-1 nevirapine resistance mutations following intrapartum single-dose nevirapine.*, in 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009: Montreal, Canada.
238. Moorthy, A., et al., Nevirapine resistance and breast-milk hiv transmission: Effects of single and extended-dose nevirapine prophylaxis in subtype c hiv-infected infants. *PLoS One*, 2009. 4: p. e4096.
239. McIntyre, J., et al., Efficacy of short-course azt plus 3tc to reduce nevirapine resistance in the prevention of mother-to-child hiv transmission: A randomized clinical trial. *PLoS Med*, 2009. 6: p. e1000172-.
240. Eshleman, S., et al., Development of nevirapine resistance in infants is reduced by use of infant-only single-dose nevirapine plus zidovudine postexposure prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of hiv-1. *J Infect Dis*, 2006. 193: p. 479-81.
241. Chaix, M., et al., Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of hiv-1: Agence nationale de recherches sur le sida ditrame plus, abidjan, Côte d'Ivoire. *J Infect Dis*, 2006. 193: p. 482-87.





Pour plus de renseignements,  
s'adresser à :

Organisation mondiale de la Santé  
Département VIH/SIDA

20, avenue Appia  
1211 Genève 27  
Suisse

Courriel : [hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int)

[www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)

ISBN 978 92 4 259980 0



9 789242 599800