

II.1 INTRODUCTION

Les progrès rapides dans la mise au point de la thérapie antirétrovirale (ART) ont abouti, en 1996 à l'avènement du traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) qui a révolutionné la thérapie de l'infection à VIH. Il consiste à associer au moins trois médicaments antirétroviraux (ARV). Comme pour le traitement antituberculeux, cette association d'ARV donne de l'efficacité en diminuant le risque d'apparition des pharmacorésistances. Le TAHA est devenu la norme mondiale pour le traitement de l'infection à VIH. Bien qu'il ne la guérisse pas, il permet d'obtenir une suppression presque complète de la réplication du virus. C'est un traitement à vie.

La thérapie antirétrovirale entraîne une diminution spectaculaire de la morbidité et de la mortalité liées à l'infection par le VIH mais le succès est à plusieurs conditions : il faut faire de gros efforts pour maintenir l'observance d'un traitement qui doit se poursuivre à vie et contrôler les effets, les toxicités des médicaments et les interactions.

Bien que la thérapie antirétrovirale présente des avantages considérables, son administration n'est pas facile. De nombreux sujets ne tolèrent pas les effets toxiques des médicaments. Le grand nombre de comprimés à ingérer et la complexité des schémas thérapeutiques ne facilitent pas l'observance. Or, si le traitement n'est pas bien respecté, des souches virales pharmacorésistantes très difficiles à traiter apparaissent. Il est donc nécessaire de suivre attentivement les patients pour évaluer la réaction thérapeutique.

Le TAHA est devenu la norme mondiale. Pourtant, là où la charge du VIH est la plus lourde, seule une infime minorité de sujets contaminés y ont accès (en Afrique subsaharienne et en Asie). En 2002, l'OMS estimait que six millions de personnes dans les pays en développement avaient besoin de ce traitement mais seulement 230 000 en bénéficiaient (dont la moitié dans un seul pays, le Brésil). Des efforts croissants sont faits au niveau international pour améliorer l'accès à ces traitements là où les ressources sont limitées. Les prix des médicaments (l'un des principaux obstacles dans les pays pauvres) baissent rapidement. Des modifications de la réglementation des brevets sont en cours d'étude pour permettre aux pays démunis d'importer des équivalents génériques peu onéreux.

Des programmes pilotes sont mis au point pour garantir une administration correcte et sûre de ces médicaments et la distribution au niveau des districts. La liste modèle OMS des médicaments essentiels contient 8 ARV. L'OMS a publié des lignes directrices pour généraliser, dans le cadre de la santé publique, l'ART même là où les ressources manquent. Cette évolution facilitera la réalisation de l'objectif consistant à fournir ces traitements à trois millions de personnes dans les pays en développement d'ici 2005.

Les traitements antirétroviraux seront de plus en plus accessibles dans les pays démunis. Les médecins traitant la tuberculose doivent en connaître les principes et leur application pratique. Ils trouveront donc dans ce chapitre un guide succinct, avec le traitement spécifique du VIH en cas de co-infection TB-VIH. Ils se reporteront aux lectures complémentaires proposées en fin de chapitre pour trouver davantage d'informations. Dans ce domaine en évolution rapide, il convient aussi de consulter les autorités nationales et internationales pour se tenir régulièrement à jour. Le site Web de l'OMS est utile pour cela (<http://www.who.int>).

11.2 MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Ils entrent dans deux catégories principales:

- a) les inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI);
- b) les inhibiteurs de la protéase (IP).

Les ITI se divisent ensuite en trois groupes:

- i) les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI);
- ii) les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI);
- iii) les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (ITI nucléotidiques).

Le tableau donne les ARV (avec les abréviations entre parenthèses) qui ont été approuvés en avril 2002 pour la liste modèle OMS des médicaments essentiels.

INTI	INNTI	IP
Zidovudine (AZT, ZDV)	Névirapine (NVP)	Saquinavir (SQV)
Didanosine (ddl)	Efavirenz (EFV)	Ritonavir (RTV)
		(renforçateur)
Stavudine (d4T)		Indinavir (IDV)
Lamivudine (3TC)		Nelfinavir (NFV)
Abacavir (ABC)		Lopinavir/ritonavir (LPV/r)



Exemples d'autres médicaments ne figurant pas dans la LME:

INTI	zalcitabine (ddC)
ITI nucléotidique	tenofovir (TDF)
INNTI	delavirdine (DLV)
IP	amprenavir (APV)



11.3 PRINCIPES DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE

Les ARV agissent en bloquant l'action des enzymes importants pour la réplication et le métabolisme du VIH. On peut les utiliser en associations standardisées (de trois médicaments en général, les trithérapies). On déconseille la monothérapie en raison du développement inévitable des pharmacorésistances. Elle reste néanmoins recommandée dans le cadre bien spécifique de la prévention de la transmission mère-enfant, pour une brève durée. On ne conseille pas non plus les bithérapies nucléosidiques car elles n'entraînent pas de diminution générale de la mortalité liée au VIH dans les populations.

11.4 PRINCIPES DE L'APPROCHE DE LA SANTÉ PUBLIQUE POUR CES TRAITEMENTS

L'OMS recommande d'adopter une méthode standardisée pour la lutte contre la tuberculose et les schémas thérapeutiques antituberculeux. De même avec le VIH, elle recommande une méthode standardisée de soins, comprenant des schémas normalisés. La standardisation et la simplification de ces schémas facilitent la mise en œuvre des programmes de traitement du VIH. L'efficacité à ce niveau va de pair avec les meilleurs avantages pour les patients et un risque minimum d'apparition des pharmacorésistances. Bien que l'expérience soit limitée dans les sites disposant de peu de ressources, les pays sont en train de généraliser les traitements antirétroviraux. Les expériences qui vont être faites dans l'application de schémas thérapeutiques de première et de seconde intention orienteront les futures directives de l'OMS.



EN PRATIQUE

Pour une prescription sûre et efficace, le lecteur consultera les lignes directrices sur les schémas thérapeutiques, les posologies, les effets secondaires et les interactions médicamenteuses. Voir à ce propos *Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées*, Genève, OMS, révision 2003.



Les traitements antituberculeux et antirétroviraux suivent les mêmes principes fondamentaux de santé publique. Dans les deux cas, le succès dépend de la volonté politique, du diagnostic et de l'enregistrement des patients, de l'administration de schémas thérapeutiques standardisés dans de bonnes conditions de prise en charge, du contrôle et de l'évaluation du programme par l'enregistrement des patients, la notification des cas et des résultats.

11.5 DÉBUT DE LA THÉRAPIE

Les avis divergent quelque peu sur le moment opportun pour commencer le traitement. Dans les pays industrialisés, les médecins font appel à la numération des copies d'ARN viral dans le plasma et des lymphocytes T CD4+ pour prendre une décision. Par exemple, une charge virale élevée (c'est-à-dire plus de 30 000 copies d'ARN/ml par RT-PCR) indique le moment d'entreprendre la thérapie antirétrovirale. Mais il s'agit là d'analyses de laboratoires onéreuses pour établir le stade de l'infection et suivre le traitement. Les principes de l'OMS s'appliquent aux établissements de soins ayant peu de ressources et n'ayant pas forcément la possibilité de recourir à ces tests. Le stade clinique est cependant un critère important (voir section 1.2.7) pour entreprendre ces traitements.



11.5.1 Adultes et adolescents présentant une infection avérée par le VIH

Recommandations pour entreprendre le traitement antirétroviral

Numération des CD4 possible	Stade OMS 4, quel que soit le résultat de la numération Stades OMS 1, 2 ou 3, avec une numération des CD4 inférieure à 200/mm ³
Numération des CD4 impossible	Stades OMS 3 ou 4, quel que soit le résultat de la numération des lymphocytes totaux Stades OMS 2, avec une numération des lymphocytes totaux inférieure à 1 200/mm ³

Les contre-indications sont les suivantes: insuffisance rénale ou hépatique sévère, maladie incurable concomitante.

11.5.2 Nourrissons et enfants

Recommandations pour entreprendre le traitement antirétroviral



Numération des CD4	Age	Diagnostic du VIH	Traitement recommandé
Si elle est possible	< 18 mois	Test virologique positif ¹ Test virologique impossible mais enfant VIH-positif ou né de mère infectée (NB: <i>il faut recommencer la recherche des anticorps anti-VIH à 18 mois pour poser le diagnostic définitif de l'infection</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Stade pédiatrique OMS 3 (SIDA), quel que soit le pourcentage de CD4² ◦ Stade pédiatrique OMS 1 (asymptomatique) ou stade 2 avec des CD4 < 20%³ ◦ Stade pédiatrique OMS 3 avec un pourcentage de CD4 < 20%
	> 18 mois	Séropositif pour les anticorps anti-VIH	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Stade pédiatrique OMS 3 (SIDA), quel que soit le pourcentage de CD4² ◦ Stade pédiatrique OMS 1 (asymptomatique) ou stade 2 avec des CD4 < 15%³
Si elle est impossible	< 18 mois	Test virologique positif ¹	◦ Stade pédiatrique OMS 3 ²
		Test virologique impossible mais enfant VIH-positif ou né de mère infectée	◦ Traitement déconseillé ⁴
	> 18 mois	Séropositif pour les anticorps anti-VIH	◦ Stade pédiatrique OMS 3 ²

1 PCR pour l'ADN ou l'ARN viral ou recherche de l'antigène p24 par complexe immun dissocié, ou mise en culture du VIH.

2 On peut envisager de mettre les enfants sous ARV en cas de stade pédiatrique 2 avancé avec par exemple des candidoses orales sévères récidivantes ou persistantes en dehors de la période néonatale, une perte de poids, des fièvres, des infections bactériennes sévères récidivantes, quelle que soit la numération des CD4.

3 La vitesse de la baisse du pourcentage de CD4 (si on peut la mesurer) doit être prise en compte dans la décision.

4 De nombreux symptômes cliniques des stades 2 et 3 ne sont pas spécifiques de l'infection à VIH et ont de nombreuses similitudes avec ceux observés chez des enfants indemnes du VIH en situation de pénurie des ressources. Lorsqu'on n'a pas la possibilité de demander le test virologique ou la numération des CD4, on n'envisagera donc pas, en général, de mettre sous ART les nourrissons de moins de 18 mois exposés au VIH quels que soient les symptômes.

11.6 POSOLOGIES RECOMMANDÉES

11.6.1 Adultes et adolescents¹

Le traitement antirétroviral est un domaine qui évolue rapidement. Les médecins doivent donc se tenir à jour et connaître les dernières recommandations sur les posologies et les traitements. Le site Web de l'OMS est utile à ce propos (www.who.int/HIV).

Médicament	Posologie ¹
ITI nucléosidique (INTI)	
Zidovudine (ZDV)	300 mg deux fois par jour
Stavudine (d4T)	40 mg deux fois par jour (30 mg deux fois par jour si < 60 kg)
Lamivudine (3TC)	150 mg deux fois par jour
Didanosine (ddl)	400 mg une fois par jour (250 mg une fois par jour si < 60 kg)
Abacavir (ABC)	300 mg deux fois par jour
ITI nucléotidique	
Tenofovir (TDF)	300 mg une fois par jour
ITI non nucléosidiques (INNTI)	
Efavirenz (EFZ)	600 mg une fois par jour
Névirapine (NVP)	200 mg une fois par jour pendant 14 jours puis 200 mg deux fois par jour
Inhibiteurs de la protéase (IP)	
Nelfinavir (NFV)	1 250 mg deux fois par jour
Indinavir/ritonavir (IDV/r)	800 mg/100 mg deux fois par jour ^{2,4}
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400 mg/100 mg deux fois par jour (533 mg/133 mg deux fois par jour en association avec EFZ ou NVP)
Saquinavir/ritonavir (SQV/r)	1 000 mg/100 mg deux fois par jour ^{3,4}

1 Il s'agit de posologies couramment utilisées. Celles qui sont données ici ont été retenues sur la base des meilleures données cliniques connues et nous avons préféré l'administration une ou deux fois par jour pour favoriser l'observance du traitement par le patient. Les posologies indiquées conviennent à des patients ayant des fonctions rénales et hépatiques normales. On consultera les informations sur les produits pour ajuster la posologie en cas de troubles rénaux ou hépatiques ou en cas d'interactions potentielles avec d'autres médicaments (entre autres contre le VIH).

2 Posologie courante en clinique. Les posologies habituellement recommandées pour IDV/r vont de 800 mg/200 mg à 400 mg/100 mg deux fois par jour.

3 On peut utiliser les capsules dures ou molles lorsque le SQV est associé au RTV.

4 Nous avons indiqué une posologie ajustée en cas d'association avec un INNTI, mais il n'est pas possible pour le moment de faire une recommandation définitive. Une possibilité à envisager consiste à augmenter l'élément RTV à 200 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante de l'EFZ ou de la NVP. Il faudra en savoir plus sur les interactions médicamenteuses.

11.6.2 Enfants

Le tableau suivant donne les posologies recommandées pour les enfants

Nom du médicament	Présentations	Pharmacocinétique	Age (poids), dosage* et posologie	Autres observations
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)				
Zidovudine (ZDV)	Sirop: 10 mg/ml Capsules: 100 mg; 250 mg Comprimés: 300 mg	Tous âges	< 4 semaines: 4 mg/kg 2 fois/jour 4 semaines à 13 ans: 180mg/m ² 2 fois/jour Dose maximale: > 13 ans: 300 mg 2 fois/jour	Les grands enfants n'acceptent pas bien de grandes quantités de sirop. Conservation dans des flacons en verre à l'abri de la lumière 600 mg/m ² 2 fois/jour en cas d'encéphalopathie à VIH Ne pas utiliser avec la d4T (antirétroviral à effet antagoniste) Bien toléré
Lamivudine (3TC)	Solution buvable: 10 mg/ml Comprimés: 150 mg	Tous âges	< 30 jours: 2 mg/kg 2 fois/jour > 30 jours et < 60 kg: 4 mg/kg 2 fois/jour Dose maximale: > 60 kg: 150 mg 2 fois/jour	Prise possible en mangeant La solution se conserve à température ambiante (pendant un mois après l'ouverture) On peut mettre les comprimés dans l'eau, les mélanger à un peu d'eau ou de nourriture en les prenant immédiatement



Association à dose fixe ZDV + 3TC	Pas de forme liquide Comprimés: 300 mg ZDV + 150 mg 3TC	Adolescents et adultes	Dose maximale: > 13 ans ou > 60 kg: 1 comprimé 2 fois/jour	Il ne faut pas fractionner les comprimés Il est possible de passer le comprimé à l'eau et de le mélanger à une petite quantité d'eau ou de nourriture en le prenant immédiatement. Pour les enfants < 30 kg, il est impossible d'administrer ces comprimés à la posologie exacte.
Didanosine (ddl, didéoxynosine)	Poudre pédiatrique pour suspension buvable: 10 mg/ml. Dans de nombreux pays il faut rajouter un antiacide. Comprimés à mâcher: 25 mg; 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg	Tous âges	< 3 mois: 50mg/m ² 2 fois/jour 3 mois à 13 ans: 90 mg/m ² 2 fois/jour ou 240 mg/m ² 1 fois/jour	Conserver la suspension au réfrigérateur; stabilité de 30 jours; bien agiter avant l'administration. A prendre à jeun, au moins 30 minutes avant ou 2 heures après manger
Stavudine (d4T)	Solution buvable: 1 mg/ml Capsules: 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	A tout âge	Dose maximale: > 13 ans ou > 60 kg: 200 mg 2 fois/jour ou 400 mg 1 fois/jour < 30 kg: 1 mg/kg 2 fois/jour 30 to 60 kg: 30 mg 2 fois/jour	Il est possible d'ouvrir les capsules et d'en verser le contenu, dès granulés gastro-résistants, sur une petite quantité de nourriture Grandes quantités de solution. Garder la solution au réfrigérateur; stabilité de 30 jours; bien agiter avant l'administration



Stavudine (d4T) (continue)			Dose maximale: > 60 kg: 40 mg 2 fois/jour	A conserver dans des flacons en verre Le contenu des capsules, saupoudré sur une petite quantité de nourriture, est bien toléré (stable en solution pendant 24 heures au frais). Ne pas utiliser avec l'AZT (antirétroviral à effet antagoniste)
Abacavir (ABC)	Solution buvable: 20 mg/ml Comprimés: 300 mg	A partir de 3 mois	< 16 ans ou < 37,5 kg: 8 mg/kg 2 fois/jour Dose maximale: > 16 ans ou > 37,5 kg: 300 mg 2 fois/jour	La solution est bien tolérée; on peut écraser les comprimés Prise possible en mangeant IL FAUT AVERTIR LES PARENTS DU RISQUE D'HYPERSENSIBILITÉ Il faut arrêter définitivement l'ABC en cas d'hypersensibilité
Association à dose fixe ZDV + 3TC + ABC (trizavir)	Pas de forme liquide Comprimés: ZDV 300 mg + 3TC 150 mg + ABC 300 mg	Adolescents et adultes	Dose maximale: > 40 kg: 1 comprimé 2 fois/jour	Il ne faut pas fractionner les comprimés IL FAUT AVERTIR LES PARENTS DU RISQUE D'HYPERSENSIBILITÉ Arrêter définitivement le Trizavir en cas d'hypersensibilité Il est impossible d'administrer la posologie exacte aux enfants < 30 kg



Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

<p>Nevirapine (NVP)</p>	<p>Suspension buvable: 10 mg/ml Comprimés: 200 mg</p>	<p>Tous âges</p>	<p>15 à 30 jours: 5 mg/kg 1 fois/jour pendant 2 semaines, puis 120 mg/m² 2 fois/jour pendant 2 semaines, > 30 jours à 13 ans: 120 mg/m² 1 fois/jour pendant 2 semaines, puis 120-200 mg/m² 2 fois/jour Dose maximale: > 13 ans: 200 mg 1 fois/jour pendant 2 semaines puis 200 mg 2 fois/jour</p>	<p>A éviter en cas d'administration concomitante de la rifampicine Conserver la suspension à température ambiante; bien agiter Prise possible en mangeant AVERTIR LES PARENTS DU RISQUE D'ÉRUPTION CUTANÉE. Ne pas augmenter la posologie si c'est le cas (réaction bénigne à modérée, suspendre le médicament. Une fois l'éruption cutanée disparue reprendre l'administration depuis le début; en cas de réaction sévère, arrêter le médicament) Interactions médicamenteuses</p>
<p>Efavirenz (EFZ)</p>	<p>Sirop: 30 mg/ml (NB: posologies plus forte avec le sirop qu'avec les capsules, voir le tableau) Capsules: 50 mg, 100 mg, 200 mg</p>	<p>A partir de 3 ans</p>	<p>Capsule (liquide) pour les plus de 3 ans: 10 à 15 kg: 200 mg (270 mg = 9 ml) 1 fois/jour 15 à 20 kg: 250 mg (300 mg = 10 ml) 1 fois/jour 20 à <25 kg: 300 mg (360 mg = 12 ml) 1 fois/jour</p>	<p>On peut ouvrir les capsules et en verser le contenu sur la nourriture mais le goût, est très poivré. On peut toutefois mélanger avec des aliments sucrés ou de la confiture pour masquer le goût. Prise possible en mangeant (en évitant les aliments trop gras qui augmentent l'absorption de 50%).</p>



<p>Efavirenz (EFZ) (continue)</p>			<p>25 à 33 kg: 350 mg (450 mg = 15 ml) 1 fois/jour 33 à <40 kg: 400 mg (510 mg = 17 ml) 1 fois/jour Dose maximale: >40 kg: 600 mg 1 fois/jour</p>	<p>Le meilleur moment est celui du coucher, notamment les 2 premières semaines pour diminuer les effets secondaires sur le système nerveux central. Interactions médicamenteuses</p>
<p>Inhibiteurs de la protéase</p>				
<p>Neifinavir (NFV)</p>	<p>Poudre pour suspension buvable: 200 mg par cuillerée de 5 ml arasée Comprimés: 250 mg (on peut partager les comprimés en deux, les écraser; les ajouter à de la nourriture ou les dissoudre dans l'eau</p>	<p>Tous âges Pharmacocinétique très variable chez le nourrisson imposant des posologies très élevées jusqu'à l'âge de 1 an</p>	<p>< 1 an: 40–50 mg/kg 3 fois/jour ou 75 mg/kg 2 fois/jour > 1 an et < 13 ans: 55 à 65 mg/kg 2 fois/jour Dose maximale: > 13 ans: 1250 mg 2 fois/jour</p>	<p>La poudre a un goût sucré, légèrement amer; grumeleuse, elle est difficile à dissoudre. La solution doit être reconstituée juste avant l'administration avec de l'eau, du lait, du lait maternisé, de la bouillie, etc. Ne pas prendre d'aliments ou de boissons acides (qui accentue le goût amer). A cause des difficultés d'utilisation de la poudre, on préfère écraser les comprimés (même pour les nourrissons) si l'on peut administrer la posologie exacte. On peut conserver la poudre et les comprimés à température ambiante.</p>



Neifnavir (NFV) (continue)				A prendre en mangeant. Interactions médicamenteuses (pas autant qu'avec les LP contenant du ritonavir) Solution et capsules à conserver de préférence au réfrigérateur, mais elles se gardent 2 mois à température ambiante jusqu'à 25° C Faibles quantités de solution mais goût amer Capsules de grande taille A prendre en mangeant Interactions médicamenteuses
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Solution buvable: 80 mg/ml de lopinavir + 20 mg/ml de ritonavir Capsules: 133,3 mg de lopinavir et 33,3 mg de ritonavir	A partir de 6 mois	> 6 mois à 13 ans: 225 mg/m ² LPV/57,5 mg/m ² ritonavir 2 fois/jour posologie en fonction du poids: 7-15 kg: 12 mg/kg LPV 3 mg/kg ritonavir 2 fois par jour 15-40 kg: 10 mg/kg LPV 2,5 mg/kg ritonavir 2 fois par jour Dose maximale: > 40 kg: 400 mg LPV/100 mg ritonavir (3 capsules ou 5 ml) 2 fois/jour	

* Calcul de la surface corporelle (m²): racine carrée de (hauteur en cm X poids en kg divisée par 3 600)





L'OMS recommande des schémas standardisés simplifiés facilitant la mise en place de programmes efficaces à grande échelle. Les pays doivent sélectionner un seul schéma de première intention et un nombre limité de schémas de seconde intention. Le présent manuel donne des conseils sur les schémas de première intention à recommander. Le guide OMS *Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées* donne des détails complets avec des orientations sur les schémas de seconde intention. Les recommandations officielles sur les schémas de première et de seconde intention doivent se fonder sur les résultats des études cliniques et sur la surveillance des pharmacorésistances.

11.7.1 Adultes

Associations recommandées sans IP

Deux INTI (par ex. zidovudine/lamivudine) + un INNTI (névirapine ou efavirenz)

ou

trois INTI (dont l'abacavir), par exemple: zidovudine, lamivudine, abacavir.

Autres associations possibles d'INTI (sans ordre de préférence):

Zidovudine + didanosine

Stavudine + lamivudine ou didanosine



Il ne faut pas associer la zidovudine et la stavudine en raison de leurs effets mutuellement antagonistes. Les effets neurotoxiques de la didanosine et de la zalcitabine peuvent s'ajouter et il ne faut donc pas les associer.

Associations recommandées avec un IP

Deux INTI + un IP, par exemple: zidovudine, lamivudine, indinavir

Ce sont des schémas efficaces mais qui présentent quelques inconvénients: posologies complexes, interactions avec la rifampicine et des inquiétudes quant à la toxicité des IP sur le long terme.



Associations d'ARV recommandées en première intention chez l'adulte et l'enfant porteur d'une infection à VIH avérée

Schéma thérapeutique*	Chez la femme enceinte	Principaux effets toxiques
ZDV/3TC/EFZ ou ZDV/3TC/NVP	Remplacer NVP par EFZ chez la femme enceinte ou quand on ne peut garantir une contraception efficace	ZDV: anémie EFZ: symptômes nerveux centraux et risque éventuel de tératogénicité NVP: hépatotoxicité et éruption cutanée sévère
ZDV/3TC/ABC	ABC: connaissance limitée des risques éventuels	ZDV: anémie ABC: hypersensibilité
ZDV/3TC/IP** ou ZDV/3TC/NFV	LPV: connaissance limitée des risques éventuels NFV: meilleures connaissances	ZDV: anémie NFV: diarrhées IDV: lithiase rénale IP: effets secondaires sur le métabolisme

*ZDV/3TC est dans la liste des recommandations initiales pour l'élément INTI de la trithérapie à cause de l'efficacité, de la toxicité, de l'expérience clinique et de la disponibilité de l'association à dose fixe. On peut remplacer ce doublet par d'autres, d4T/3TC, d4T/ddI, ZDV/ddI selon les préférences nationales. Il ne faut jamais associer la ZDV et la d4T en raison de leurs effets antagonistes avérés.

** IP: IDV, LPV et SQV.

11.7.2 Enfants

Les thérapies antirétrovirales ont été peu étudiées chez l'enfant. Il semblerait que l'on obtienne avec de nombreux schémas thérapeutiques antirétroviraux des améliorations à peu près semblables des marqueurs de substitution. La plupart des ARV disponibles pour l'adulte le sont aussi pour l'enfant avec des présentations spécifiques et des posologies établies en fonction de la surface corporelle ou du poids. Le traitement de première intention comprend ZDV/3TC associés à un INNT (NVP ou EFZ) ou à l'ABC. Il ne faut pas administrer l'EFZ aux enfants de moins de 3 ans en raison du manque d'informations sur la posologie. Chez les plus de 3 ans, l'EFZ est l'INNTI de choix au début d'une ART lorsqu'on n'a pas encore terminé un traitement antituberculeux avec de la rifampicine.

Associations d'ARV recommandées en première intention chez l'enfant¹



Schéma thérapeutique	Observations
ZDV/3TC ² + ABC	De préférence si l'enfant est parallèlement sous traitement antituberculeux
ZDV/3TC ² + INNTI	Choix de l'INNTI: ◦ < 3 ans ou < 10 kg: NVP ◦ > 3 ans ou > 10 kg: NVP ou EFV

¹ Les considérations et préférences nationales déterminent le choix des schémas thérapeutiques mis à la disposition du public.

² C'est avec l'association ZDV/3TC qu'on a le plus d'expérience clinique et c'est donc l'association de deux INTI de choix. On peut lui substituer d'autres doublets, ZDV/ddl, d4T/3TC, d4T/ddl et ddl/3TC. Il ne faut jamais associer ZDV et d4T en raison de leurs effets antagonistes avérés.

11.8 CONTRÔLE DE L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT

L'efficacité est contrôlée par:

l'amélioration clinique:

- gain de poids,
- diminution de la fréquence et de la gravité des maladies associées au VIH (infections et pathologies cancéreuses),

l'augmentation des lymphocytes totaux;



l'amélioration des marqueurs biologiques du VIH (si ces analyses sont possibles):

- numération des lymphocytes T-CD4+,
- nombre de copies d'ARN du VIH dans le plasma.

11.9 EFFETS SECONDAIRES

Tous les ARV ont des effets indésirables caractéristiques de leur classe de médicaments.

- INTI: modifications lipidiques du foie
acidose lactique
lipodystrophies en cas d'utilisation prolongée
- IP: lipodystrophies
élévation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie
élévation de la glycémie
épisodes hémorragiques chez les sujets hémophiles
- INNTI: rashéruption cutanée
enzymes hépatiques anormales/hépatite



L'acidose lactique est due à la toxicité des INTI sur les mitochondries et elle peut être mortelle si elle n'est pas reconnue. Il faut l'envisager lorsque le sujet souffre d'asthénie prononcée, de nausées, de vomissements et de douleurs abdominales.

Les lipodystrophies ont des caractéristiques bien particulières. On constate une disparition de la graisse périphérique sur le visage, les membres et les fesses et une accumulation au niveau central autour de l'abdomen, sur la poitrine et dans le bas du cou (formant ce que l'on appelle une "bosse de bison"). Il s'y associe souvent une élévation de la cholestérolémie, de la triglycémie et de la glycémie.

Autres effets secondaires spécifiques:

INTI

zidovudine	nausées, céphalées, fatigue, myalgies, myopathie, anémie, agranulocytose
didanosine	nausées, diarrhées, neuropathie, pancréatite
zalcitabine	neuropathie, pancréatite, ulcères buccaux
stavudine	neuropathie, pancréatite
lamivudine	nausées, céphalées, asthénie, myalgies, anémie, agranulocytose
abacavir	nausées, asthénie, troubles du sommeil, hypersensibilité

INNTI

névirapine	éruption cutanée, hépatite
efavirenz	troubles neuropsychiatriques
delavirdine	céphalées

IP

saquinavir	nausées, diarrhées
ritonavir	nausées, diarrhées, faiblesse, sensibilité cutanée, goût anormal dans la bouche, engourdissement péri-oral
indinavir	nausées, douleurs abdominales, céphalées, calculs rénaux
nelfinavir	diarrhées, nausées, éruption cutanée
amprenavir	nausées, vomissements, diarrhées, goût anormal dans la bouche, troubles de l'humeur, engourdissement péri-oral
lopinavir/ritonavir	douleurs abdominales, diarrhées, fatigue, céphalées, nausées vomissements, pancréatite

Le contrôle de l'innocuité des traitements antirétroviraux et de la tolérance dépend de l'examen clinique et des analyses de laboratoire, numération - formule sanguine, enzymes hépatiques, amylase sérique (pancréatite), glucose, triglycérides, créatine phosphokinase (myopathie). Les analyses pratiquées dépendent du schéma thérapeutique suivi.



11.10 INTERACTIONS ENTRE LES ARV ET LES MÉDICAMENTS POUR ÉVITER OU TRAITER LES INFECTIONS OPPORTUNISTES



Il y a de nombreuses interactions entre les ARV et les autres médicaments. On citera deux exemples courants: la zidovudine avec le cotrimoxazole, les IP avec le kétoconazole ou le fluconazole.

- Augmentation de l'hématotoxicité en cas d'administration concomitante du triméthoprime-sulfaméthoxazole et de la zidovudine.
- Les antimycosiques comme le kétoconazole ou le fluconazole peuvent inhiber le métabolisme des IP avec, pour conséquence, une augmentation de la teneur sérique en IP et un risque accru de toxicité.

11.11 ANTIRÉTROVIRAUX ET TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX

11.11.1 Interactions médicamenteuses

La rifampicine stimule l'activité du système enzymatique du cytochrome P450 qui métabolise les IP et les INNTI, ce qui a pour effet de faire diminuer leur concentration sanguine. Parallèlement, les IP et les INNTI stimulent ou inhibent ce même système enzymatique, avec une altération de la concentration sanguine en rifampicine. Ces interactions potentielles peuvent entraîner l'inefficacité des ARV, du traitement antituberculeux et augmenter le risque de toxicité.



L'isoniazide peut être à l'origine de neuropathies périphériques, à l'instar de certains INTI (didanosine, zalcitabine et stavudine). Il y a donc un risque de toxicité ajoutée en adjoignant l'isoniazide à ces ARV. Il y a aussi théoriquement une interaction avec l'abacavir.

11.11.2 Traitement concomitant de la TB et du VIH

En cas de TB associée au VIH, la priorité est de traiter la TB, en particulier s'il s'agit d'une TBP à frottis positif (à cause de la nécessité d'interrompre la transmission). Il est toutefois possible d'administrer en même temps à ces patients la thérapie antirétrovirale et le traitement antituberculeux s'ils sont soigneusement pris en charge. Il faut faire une évaluation minutieuse pour déterminer quand commencer les ARV. Dans le cas par exemple d'un sujet avec un risque élevé de mourir pendant la durée du traitement antituberculeux (c'est-à-dire qui présente une



forme disséminée de la TB et/ou une numération des CD4 $< 200/\text{mm}^3$), il pourra s'avérer nécessaire de commencer en même temps les ARV et le traitement antituberculeux. En revanche, pour un patient qui a une TBP à frottis positif comme première manifestation de son infection à VIH et qui ne semble pas courir un risque élevé de mourir, il peut s'avérer plus sûr de ne pas entreprendre le traitement antirétroviral avant d'avoir terminé la phase initiale du traitement antituberculeux. On diminue ainsi le risque de syndrome de reconstitution immunitaire et on évite la possibilité d'interactions médicamenteuses entre la rifampicine et un IP.

11.11.3 Syndrome de reconstitution immunitaire

Il arrive parfois que les sujets ayant une TB associée au VIH présentent une exacerbation temporaire des symptômes, des signes ou des manifestations radiologiques de la TB après le début du traitement antituberculeux. On pense que cette réaction paradoxale est due à une reconstitution de l'immunité qui se produit avec une administration concomitante des ARV et des antituberculeux. Une forte fièvre, une adénopathie, un développement des lésions du système nerveux central et une dégradation de l'image radiologique en sont les signes et symptômes. Une évaluation minutieuse est nécessaire pour exclure les autres causes possibles, notamment l'échec du traitement antituberculeux, avant de diagnostiquer cet état comme une réaction paradoxale. Pour les réactions les plus graves, la prednisone semble être utile (1 à 2 mg/kg pendant 1 à 2 semaines, puis diminution progressive de la posologie), bien qu'on n'en ait pas formellement la preuve.



11.11.4 Options pour le traitement antirétroviral chez les patients tuberculeux

Les options sont les suivantes:

- Le repousser jusqu'à la fin du traitement antituberculeux.
- Le repousser jusqu'à la fin de la phase initiale du traitement antituberculeux, puis prescrire l'éthambutol et l'isoniazide pour la phase d'entretien.
- Traiter la TB avec un schéma thérapeutique incluant la rifampicine et prescrire de l'efavirenz avec 2 INTI.



Bartlett JG, Gallant JE. *Medical management of HIV infection*. Baltimore, Maryland (Etats-Unis d'Amérique), Johns Hopkins University School of Medicine, 2000–2001.

Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*, 2000, 356: 1423–1430.

Harrington M, Carpenter CCJ. World AIDS Series: Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet*, 2000, 355: 2147–2152.

Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS*, 1999, 13: 435–445.

Organisation mondiale de la Santé. *Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. Recommandations pour une approche de santé publique*. Genève, 2002 (www.who.int/hiv).

Harries AD, Nyangulu DS, Hargreaves NJ, Kaluwa O, Salaniponi FM. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet*, 2001, 358: 410–14.

Harries AD, Hargreaves NJ, Chimzizi R, Salaniponi FM. Traitement antiretroviral hautement efficace et lutte antituberculeuse en Afrique : synergies et potentiel. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, Recueil d'articles*, 2002, 7: 87–94.