

2005



**Organisation
mondiale de la Santé**



Programme VIH/SIDA

Renforcer les services de santé pour combattre le VIH/SIDA

TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DE L'INFECTION À VIH CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT EN SITUATION DE RESSOURCES LIMITÉES : VERS UN ACCÈS UNIVERSEL

Recommandations pour
une approche de santé publique

Version 2006

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS

Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées: vers un accès universel: recommandations pour une approche de santé publique. – Version 2006.

«Charles Gilks et Marco Vitoria, du bureau OMS/HTM/HIV à Genève (Suisse), ont assuré la coordination des travaux» – Remerciements.

1.Agents antirétroviraux - usage thérapeutique. 2.Agents antirétroviraux - pharmacologie. 3.Infection à VIH - chimiothérapie. 4.Ligne directrice. 5.Adulte. 6.Adolescent. 7.Pays en développement. I.Gilks, Charles. II.Vitória, Marco. III.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 259467 6

(NLM classification: WC 503.2)

© Organisation mondiale de la Santé 2008

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). 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).

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.

Imprimé en

**TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL
DE L'INFECTION À VIH
CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT
EN SITUATION DE
RESSOURCES LIMITÉES :
VERS UN ACCÈS UNIVERSEL**

Recommandations pour
une approche de santé publique

Version 2006



**Organisation
mondiale de la Santé**

REMERCIEMENTS

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

L'Organisation mondiale de la Santé souhaite exprimer sa vive gratitude aux membres du Comité de rédaction qui ont conçu ce document. Au nombre des membres du Comité de rédaction, présidé par le Professeur Scott Hammer (Columbia University, New York, USA), figuraient : Ayçe Riley (MASA National ARV Programme, Botswana), Alexandra Calmy (Médecins Sans Frontières et St Vincent's Hospital, Australie), Anthony Harries (National TB Programme, Malawi), Chris Duncombe (HIV-NAT, Thaïlande), Diane Havlir (University of California, San Francisco, USA), Ellie Katabira (Makerere University, Ouganda), Fabio Scano (WHO/HTM/STB, Suisse), Jean-Elie Malkin (ESTHER, France), Joep Lange (International Antiviral Therapy Evaluation Centre, Pays-Bas), Joia Mukerjee (Partners in Health, USA), Judith Currier (University of California, Los Angeles, USA), Lynne Mofenson (National Institutes of Health, NICHD, USA), Mark Harrington (Treatment Action Group, USA), Mauro Schechter (Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brésil), N. Kumarasamy (YRG Centre for AIDS Research and Education, Inde), Papa Salif Sow (Université de Dakar, Sénégal), Paula Munderi (Uganda Virus Research Institute, Ouganda), Sylvia Ojoo (National AIDS and STI Control Programme, Kenya), Pedro Cahn (Fundación Huesped, Argentine), Praphan Pranupak (Thai Red Cross AIDS Centre, Thaïlande), Sergie Eholie (Hôpital de Treichville, Côte d'Ivoire), Wafaa El Sadr (Columbia University, USA), William Rodriguez (Harvard Medical School et Clinton Foundation HIV/AIDS Initiative, USA).

L'Organisation mondiale de la Santé tient à remercier également les personnes dont les noms suivent pour leurs observations et contributions : Annette Verster (WHO/HTM/HIV, Suisse), Diane Bennett (WHO/HTM/HIV, Suisse), Donald Sutherland (WHO/HTM/HIV, Suisse), Gerald Friedland (Yale School of Medicine, USA), Igor Olyinik (Université de Berlin, Allemagne), Jeroen van Gorkom (KNCV TBC, Pays-Bas), Monica Alonso (WHO/AMRO, USA), Siobhan Crowley (WHO/HTM/HIV, Suisse), Paula Fujiwara (IUATLD, France), Ramzi Asfour (WHO/HTM/HIV, Suisse) et Ying Ru-Lo (WGO/SEARO, Inde).

Le présent document est le fruit d'un processus de consultations d'experts, où on été pris en considération les données scientifiques les plus récentes, les résultats des programmes VIH/SIDA et les traitements de pointe pour le VIH, en se focalisant spécialement sur le contexte en situation de ressources limitées.

Charles Gilks et Marco Vitoria, du bureau OMS/HTM/HIV à Genève (Suisse), ont assuré la coordination des travaux.

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction.....	5
2. Objectifs de ce document	7
3. Développement de ces recommandations.....	10
4. Quand commencer un traitement antirétroviral chez l'adulte et chez l'adolescent?	11
4.1. Évaluation clinique de l'adulte et de l'adolescent infectés par le VIH.....	13
4.2. Évaluation immunologique de l'adulte et de l'adolescent infectés par le VIH	13
4.3. Évaluation virologique de l'adulte et de l'adolescent infectés par le VIH	14
5. Par quoi commencer? Schémas thérapeutiques de première intention	16
5.1. Considérations sur le traitement selon une approche de santé publique.....	17
5.2. Comment élaborer un schéma thérapeutique de première intention.....	17
5.3. Remarques sur les combinaisons d'ARV à éviter ou à utiliser avec précaution.....	18
5.4. Choix des INTI.....	20
5.5. Choix des INNTI	20
5.6. Schémas thérapeutiques associant trois INTI.....	23
5.7. Utilisation des inhibiteurs de protéase lors d'un traitement initial	23
6. A quoi s'attendre au cours des six premiers mois de traitement?.....	24
6.1. Restauration des CD4	24
6.2. Toxicité précoce des ARV.....	24
6.3. Mortalité sous TAR	25
6.4. Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire	25
7. Gestion des phénomènes de toxicité liés aux médicaments antirétroviraux	27
7.1. Taux de survenue des problèmes de toxicité dans les programmes d'accès au ARV ...	29
7.2. Complications métaboliques et changements morphologiques.....	30
8. Substitution d'ARV suite à un problème de toxicité	32
9. Échec du traitement antirétroviral et moment opportun pour changer de traitement.....	34
9.1. Utilisation de la progression de la maladie sur le plan clinique comme indicateur de l'échec thérapeutique	35
9.2. Utilisation du nombre de CD4 comme un indicateur d'échec thérapeutique.....	37
9.3. Utilisation de la charge virale plasmatique comme indicateur de l'échec thérapeutique ...	37
10. Choix d'un schéma thérapeutique de deuxième intention en cas d'échec thérapeutique	40
10.1. Choix des inhibiteurs de protéase pour un schéma thérapeutique de deuxième intention	40
10.2. Choix des INTI pour un schéma thérapeutique de deuxième intention	41
10.3. IP potentialisé/INNTI pour les patients en situation d'échec thérapeutique après un traitement de première intention associant trois INTI.....	42
10.4. Les autres approches	42
11. Considérations concernant la femme en âge de procréer ou enceinte.....	44
11.1. Femme en âge de procréer.....	44
11.2. Femme enceinte.....	45

12. Considérations concernant les patients atteints de tuberculose.....	51
12.1. Quel est le moment opportun pour commencer un TAR de première intention chez un patient présentant une tuberculose active ?	51
12.2. Par quel traitement commencer ? TAR recommandé chez un patient présentant une tuberculose active	52
12.3. Femme en âge de procréer ou femme enceinte atteinte de tuberculose et nécessitant un TAR.....	53
12.4. Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire chez un patient tuberculeux commençant un TAR.....	54
12.5. Tuberculose chez un patient recevant déjà un TAR	54
12.6. Élaboration d'un schéma thérapeutique de deuxième intention pour un patient chez qui la survenue d'une tuberculose est le signe d'un échec du traitement de première intention	55
13. Considérations en cas de co-infection par l'hépatite B ou l'hépatite C	57
13.1. Infection par le VHB.....	57
13.2. Infection par le VHC	59
14. Considérations à propos des consommateurs de drogues injectables	61
15. Suivi clinique et biologique.....	65
15.1. Évaluation clinique et biologique initiale	66
15.2. Suivi des patients non encore éligibles pour le TAR	66
15.3. Patients sous TAR : recommandations en matière de suivi clinique	67
15.4. Patients sous TAR : recommandations en matière de suivi biologique	67
16. Observance du traitement antirétroviral.....	70
17. Poursuite ou arrêt du traitement chez les patients ayant reçu de nombreux traitements	72
18. Prévention et évaluation de la résistance aux médicaments anti-VIH.....	73
19. Orientations futures pour améliorer l'accès au traitement en situation de ressources limitées	77
Annexe 1. Classification de la maladie à VIH chez l'adulte et l'adolescent (stades cliniques OMS).....	78
Annexe 2. Critères de reconnaissance des événements cliniques liés au VIH chez l'adulte et l'adolescent	80
Annexe 3. Dosages des antirétroviraux pour l'adulte et l'adolescent.....	88
Annexe 4. Stockage des antirétroviraux.....	90
Annexe 5. Médicaments ayant des interactions avec les antirétroviraux.....	92
Annexe 6. Capacité des laboratoires (en fonction des niveaux de soins) pour le suivi du TAR en situation de ressources limitées	100
Annexe 7. Grades de sévérité de certaines toxicités cliniques et biologiques	102
Annexe 8. Tableau de prise en charge des problèmes de toxicité en fonction des symptômes... 107	
Annexe 9. Évaluation de la maturation sexuelle chez les adolescents (stades de Tanner)	110
Annex 10. ARV utilisés dans les schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention : associations de médicaments en doses fixes (en co-formulation ou en co-blister) existants à ce jour	112
Références.....	113

ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

/r	ritonavir à faible dose	IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome (syndrome inflammatoire de restauration immunitaire – IRIS selon la terminologie anglo-saxonne)
3TC	lamivudine	LPV	lopinavir
ABC	abacavir	LSN	limite supérieure de la normale
ACTG	AIDS Clinical Trials Group	NFV	nelfinavir
ADN	acide désoxyribonucléique	Numération	numération des lymphocytes T CD4+ des CD4(lymphocytes-T présentant un récepteur CD4)
ARN	acide ribonucléique	NVP	névirapine
ARV	antirétroviral	OMS	Organisation mondiale de la Santé
ATV	atazanavir	ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
AZT	zidovudine (aussi appelé ZDV)	PCP	pneumonie à <i>Pneumocystis</i>
CDI	consommateur de drogues injectables	PETRA	Perinatal Transmission Study (Essai sur la transmission périnatale)
d4T	stavudine	PTME	prévention de la transmission mère-enfant (du VIH)
DART	Development of Antiretroviral Therapy (in Africa)	RBV	ribavirine
DBS	dried blood spot	RTV	ritonavir
ddI	didanosine	SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
DOT	Traitement sous surveillance directe (directly observed therapy)	SNC	système nerveux central
EFV	efavirenz	SQV	saquinavir
FPV	fos-amprenavir	TAR	traitement antirétroviral
FTC	emtricitabine	TDF	tenofovir disoproxil fumarate (ténofovir)
GDG	Guidelines Development Group	TGP	transaminase glutamyl pyruvique
HIVNET	HIV Network for Prevention Trials (Réseau d'essais cliniques pour le prévention du VIH)	TME	transmission mère-enfant (du VIH)
HIVResNet	Global HIV Drug Resistance Network (Réseau global sur la résistance des médicaments du VIH)	USA	United States of America (États Unis d'Amérique)
IDV	indinavir	VHB	virus de l'hépatite B
IMC	indice de masse corporelle	VHC	virus de l'hépatite C
INH	isoniazide	VIH	virus de l'immunodéficience humaine
INNTI	inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse		
INTI	inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse		
IO	infection opportuniste		
IP	inhibiteurs de protéase		

1. INTRODUCTION

À la fin de l'année 2005, seuls 1,3 millions d'individus recevaient un traitement antirétroviral (TAR) dans les pays à revenu faible et moyen, selon l'Organisation mondiale de la Santé. Ce chiffre représentait 20 % de la population réelle qui en avait besoin (estimée à 6,5 millions d'individus). Depuis que la nécessité de rattraper cet écart a été déclarée une urgence de santé publique mondiale, et depuis le lancement de l'initiative en faveur du traitement antirétroviral «3 millions d'ici 2005» en décembre 2003 par l'OMS et l'ONUSIDA, le nombre d'individus recevant un TAR a plus que triplé. Au cours de l'année passée, le nombre d'individus recevant un TAR a augmenté dans le monde de 300 000 personnes par semestre. L'élargissement le plus considérable s'est déroulé en Afrique, le continent le plus durement touché par l'épidémie de VIH, où le nombre d'individus recevant un TAR est passé de 100 000 à la fin de 2003 à 810 000 à la fin de l'année 2005. Dans les pays pauvres, les programmes de TAR connaissent des taux d'efficacité similaires à ceux rapportés dans les pays développés¹.

Le cadre d'action a également considérablement évolué. Le TAR est aujourd'hui regardé comme un élément à part entière de la réponse globale pour la prévention du VIH, de la prise en charge et du soutien. Au niveau mondial, les pays du G8 se sont engagés à rendre l'accès au TAR universel pour tous ceux qui en ont besoin. Ceci a été confirmé par l'Assemblée Générale des Nations Unies (résolution A/60/I.43). L'accomplissement de cet engagement est attendu avant la fin de 2010.

La majeure partie de cette évolution a été réalisée depuis la révision de la publication *Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : recommandations pour une approche de santé publique*, achevée fin 2003 et publiée en 2004 par l'OMS. Dans ce document, les options de traitement se regroupaient autour de deux traitements efficaces à utiliser l'un après l'autre et appelés schéma thérapeutique de première intention et schéma thérapeutique de deuxième intention. On y trouvait aussi les grandes lignes d'approches visant à simplifier le suivi clinique et immunologique. Une récente évaluation a dressé le constat suivant : la quasi-totalité des pays à forte morbidité ont adopté ou adapté les recommandations de l'OMS pour constituer un cadre à leurs recommandations nationales². Par conséquent, la quasi-totalité des 1,3 millions d'individus actuellement sous TAR reçoivent des schémas thérapeutiques de première intention qui sont à la fois recommandés par l'OMS et en accord avec une approche de santé publique. L'élaboration d'une liste élémentaire de médicaments ARV pour adultes à destination des schémas thérapeutiques de première intention a favorisé la production d'associations de médicaments de première intention à doses fixes. Au moins 23 fabricants mettent à présent ces produits sur le marché. Entre 2003 et 2005, le prix des ARV des schémas thérapeutiques de première intention ont chuté de 35 % à 53 %, en particulier dans les pays à faible revenu.

Toutefois, depuis 2003, une quantité de nouvelles données et une expérience programmatique considérables ont été obtenues, rendant nécessaire une nouvelle révision des recommandations concernant l'adulte. Celle-ci a été réalisée en même temps que la révision des *Médicaments antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez l'enfant : recommandations pour une approche de santé publique*. Dans le même temps, le chapitre sur le traitement pédiatrique a été revu ; il fait à présent l'objet d'une publication à part intitulée *Traitement antirétroviral de l'infection à VIH du nourrisson et de l'enfant en situation de ressources limitées : vers un accès universel – Recommandations pour une approche de santé publique*.

Le fil directeur de ces recommandations sur les ARV demeure l'approche de santé publique pour offrir une prise en charge globale du VIH. Dans le cadre de la santé publique, l'offre du TAR vise à prolonger au maximum la survie au niveau de la population, par l'utilisation dans un ordre établi des ARV disponibles fournis à ceux qui en ont besoin par le biais d'approches simplifiées, et consolidée par un suivi clinique et biologique minimum. Elle englobe les principes directeurs de la prise en charge de la maladie chronique en s'attachant principalement à l'observance du TAR ainsi qu'à l'offre d'une prise

en charge intégrée, décentralisée, liée à la réduction de la transmission du VIH. L'attention est aussi portée sur les conditions opérationnelles et programmatiques nécessaires pour permettre un accès durable à un TAR efficace en situation de ressources limitées, là où la prise en charge individualisée du patient par des médecins spécialistes du VIH est impossible.

Les principes fondamentaux des recommandations de la version 2003 ont été maintenus : une liste de médicaments standardisée pour les schémas thérapeutiques de TAR de première et de deuxième intention, avec la combinaison de deux INTI associés à un INNTI comme approche standard du schéma thérapeutique de première intention ; l'utilisation de la classe des IP conservée comme base des schémas thérapeutiques de deuxième intention ; une prise en charge simplifiée du patient et un suivi biologique standardisé, afin d'indiquer quand commencer un traitement, quand effectuer une substitution d'ARV en cas de toxicité, quand changer de traitement en cas d'échec et quand y mettre fin (les quatre questions clés d'un processus de prise de décision clinique simplifié). L'OMS reconnaît que, en raison d'un accès toujours limité aux tests de laboratoire de base, de nombreuses décisions portant sur le traitement ne peuvent être encore basées que sur le seul statut clinique. Le plaidoyer de l'OMS en faveur d'un accès plus large aux outils de suivi se poursuit, en particulier pour le test de numération des CD4, utile pour guider le démarrage et le suivi du TAR. La publication *Revised WHO clinical staging and immunological classification of HIV, and case definition of HIV for surveillance of HIV disease in adults and adolescents*, revue récemment, encourage au suivi clinique et immunologique. Elle inclut les critères présomptifs et définitifs pour classer les événements cliniques liés au VIH et au SIDA. Auparavant, les stades étaient hiérarchisés et irréversibles. Avec la reconstitution immunitaire et l'amélioration du statut clinique, un nouveau concept relatif aux stades sous traitement (stades-T) est en cours de développement : il pourrait servir à indiquer le moment opportun pour changer de traitement.

Suite à l'utilisation extensive de la dernière édition de ces recommandations par de nombreux pays comme source de références pour mettre au point leurs propres directives nationales, des documents ont été ajoutés dans la version 2006 en vue d'en faire un meilleur outil de référence. Une attention plus soutenue a été portée à l'utilisation du TAR chez les femmes, chez les patients avec une co-infection tuberculose/HIV et chez les consommateurs de drogues injectables (CDI). De même, des chapitres ont été ajoutés portant sur la co-infection VIH/hépatite virale, l'échec d'un schéma thérapeutique de deuxième intention, les orientations futures pour améliorer l'accès à la prise en charge et au traitement.

Les ARV recommandés dans le cadre de l'approche du schéma thérapeutique de première intention standard associant deux INTI et un INNTI ont été revus, et la liste des médicaments pouvant être utilisés dans le cadre d'un tel schéma élargie. Le point est fait sur les toxicités à long terme causées par la stavudine, l'INTI privilégié pour accompagner la lamivudine dans les schémas thérapeutiques de première intention de très nombreux programmes nationaux en raison de son faible coût et de sa disponibilité. En conséquence de sa toxicité à long terme (ex. : la lipoatrophie) la stavudine n'apparaît plus ni dans les directives européennes ni dans celles des États-Unis comme médicament à privilégier pour commencer un traitement^{3 4}. L'OMS recommande aujourd'hui aux pays de prendre en compte la zidovudine comme l'une des options privilégiées d'INTI. Trois nouveaux antirétroviraux (le ténofovir, l'abacavir et l'emtricitabine) ont été ajoutés à la liste des options de schémas thérapeutiques de première attention : le ténofovir et l'abacavir étaient auparavant recommandés pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention ; l'emtricitabine est perçue comme un produit équivalent à la lamivudine. Le ténofovir a été inclus en raison de son excellent profil de toxicité et de son emploi facile (une prise par jour). C'est avec le souci d'harmoniser les schémas thérapeutiques pour adultes et les recommandations pédiatriques que l'abacavir a été ajouté comme alternative de schéma thérapeutique de première intention : il permet une prise en charge globale de la famille. À l'égard de ces médicaments, l'OMS admet que leur coût demeurera une préoccupation majeure dans le processus de délibération des programmes nationaux.

Avec ces changements, un schéma thérapeutique basé sur l'association de trois INTI peut être élaboré en complément de l'approche d'un schéma thérapeutique de première intention standard associant deux INTI à un INNTI. L'utilisation d'un traitement basé sur l'association de trois INTI peut simplifier les choses dans certains cas, tels que le traitement simultané de la tuberculose et du VIH, l'intolérance aux INNTI, la co-infection avec l'hépatite B ou C en cas d'anomalie hépatique, chez les femmes (enceintes ou non) dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³, et le traitement de l'infection au VIH-2. Pour les schémas thérapeutiques de première intention, une telle approche simplifie la prise en charge des interactions entre médicaments et des problèmes de toxicité ; surtout, elle préserve la classe des IP pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention. Toutefois, les résultats d'un essai clinique randomisé montrent que les associations de trois INTI sont moins efficaces au niveau virologique que les schémas thérapeutiques standard associant deux INTI et un INNTI.

Le TAR doit faire partie d'un ensemble d'interventions à proposer aux patients dans la cadre de leur prise en charge, et qui inclut également la prophylaxie par le cotrimoxazole, la prise en charge des infections opportunistes et autres pathologies associées, le soutien nutritionnel et les soins palliatifs.

Les schémas thérapeutiques de deuxième intention restent basés sur les ARV de la classe des IP, idéalement soutenus par une base d'INTI constituée de deux nouveaux composants (jamais utilisés auparavant) afin de minimiser le risque de résistances croisées ; les IP potentialisés par le ritonavir sont recommandés dans le but d'améliorer l'efficacité. Les IP sont réservés aux schémas thérapeutiques de deuxième intention. Utilisés dans un schéma thérapeutique de première intention, ils excluent toute option de schéma thérapeutique de deuxième intention là où le nombre de médicaments est restreint : dans ce présent document, en raison de la liste réduite de médicaments dans le secteur public des pays aux ressources limitées, aucune option efficace et durable n'a été identifiée suite à l'utilisation d'IP dans un traitement initial et après l'échec de celui-ci ; aucune option n'est par conséquent recommandée. Après l'échec d'un schéma thérapeutique initial basé sur la combinaison de deux INTI associés à un INNTI, le choix de nouveaux INTI à utiliser est difficile à faire. Quand le changement de schéma thérapeutique est lié à un échec sur le plan clinique ou immunologique, l'efficacité des INTI dans les schémas thérapeutiques de deuxième intention pourra être compromise par l'accumulation inévitable de mutations d'INTI. Chez certains patients, le test de la charge virale peut alors jouer un rôle dans l'identification et l'indication du moment opportun pour changer de schéma thérapeutique, et l'OMS plaide en faveur d'un plus large accès aux tests virologiques dans les structures de soin du niveau tertiaire, et pour des tests virologiques simplifiés. L'OMS promeut également l'utilisation du test virologique pour poser un diagnostic précoce de l'infection au VIH chez les enfants exposés au VIH, qui doit être facilités par l'utilisation de gouttes de sang séché (*dried blood spots - DBS* pour les Anglo-Saxons) avec dépistage centralisé. Le seuil de charge virale indiquant au mieux un échec thérapeutique quand on ne dispose que des schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention et qu'on ne peut se permettre qu'un seul changement, n'est cependant pas défini. Etant donné son coût et la complexité de la technologie qu'il requiert aujourd'hui, le suivi de la charge virale n'est pas adapté à un usage à grande échelle pour gérer le TAR dans un cadre de santé publique. Il est toutefois probable que la situation évoluera le jour où des études auront permis d'identifier le(s) seuil(s) de charge virale définissant l'échec du schéma thérapeutique de première intention et quand sera développée une technologie simplifiée, mise à disposition de préférence au point même d'intervention.

2. OBJECTIFS DE CE DOCUMENT

Cette publication a pour but de servir d'outil de référence aux pays aux ressources limitées qui développent ou révisent leurs directives nationales concernant l'utilisation du TAR chez l'adulte et l'adolescent après la puberté (voir les stades de la puberté de Tanner en Annexe 9 ; concernant les adolescents avant la puberté, il est conseillé de se référer aux directives pédiatriques de l'OMS). Ce document prend en compte les données les plus récentes, notamment les nouvelles options de TAR, et s'appuie sur l'expérience des programmes en cours d'élargissement du TAR. Une approche simplifiée, dont la norme repose sur une base factuelle, demeure la base des recommandations de l'OMS pour la mise en route et le suivi d'un TAR. En premier lieu, ces directives visent à servir les responsables des programmes nationaux et régionaux relatifs aux VIH, les dirigeants des organisations non gouvernementales qui proposent des services de prise en charge du VIH, et les autres décideurs impliqués dans l'élargissement de la prise en charge globale du VIH et du TAR dans les pays aux ressources limitées. Des informations techniques et cliniques complètes et actualisées font que ces directives sont également utiles aux cliniciens des pays aux ressources limitées. Les recommandations contenues dans ces directives ont été élaborées sur la base de données de différents types : des essais cliniques randomisés, des études scientifiques de grande qualité, des données de cohortes observationnelles, et l'avis d'experts quand les données ont manqué. Dans le tableau 1, la force des recommandations a pour but d'indiquer l'importance avec laquelle les programmes régionaux et nationaux devraient regarder ces recommandations. La recherche du moindre coût n'a pas été prise en compte de façon explicite dans ces recommandations, même si la réalité des ressources humaines, le problème des infrastructures des systèmes de santé et les questions socioéconomiques entrent en compte lors de l'adaptation de ces recommandations par les programmes régionaux et nationaux.

Tableau 1. Gradation des recommandations et niveau de preuve scientifique

Force de la recommandation	Niveau de preuve scientifique
A. Recommandée - devrait être suivie	I. Au moins un essai randomisé contrôlé, avec des critères de jugements de type clinique, de laboratoire ou programmatique.
B. A envisager – peut s'appliquer dans la plupart des situations	II. Au moins une ou plusieurs études bien conçues et bien conduites, avec des critères de jugements de type clinique, de laboratoire ou programmatique.
C. Facultative	III. Données de cohorte observationnelle, et une ou plusieurs études cas-témoin ou analytiques bien conduites.
	IV. Avis d'expert sur la base d'autres données disponibles.

Adapté de :

1. The British HIV Association (BHIVA) treatment guidelines for 2005, <http://www.bhiva.org/guidelines/2005/BHIVA-guidelines>
2. Developing an evidence-based guide to community preventive services – methods. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med* 2000;18(1S):35-43.
3. WHO Evidence Network, <http://www.euro.who.int/HEN/Syntheses/hepatitisC/20050408-5>
4. EBM-Guidelines, Evidence-based medicine, <http://www.ebm-guidelines.com>

3. DÉVELOPPEMENT DE CES RECOMMANDATIONS

L'OMS a réuni en juin 2005 le *Guidelines Development Group (GDG)* pour revoir les recommandations existantes sur le TAR dans les pays aux ressources limitées. Le GDG a été prié de revoir les recommandations de 2003 à la lumière des données récentes et de l'expérience considérable acquise au cours de l'élargissement des programmes de TAR dans de nombreux pays. Le GDG a reconnu le besoin permanent de recommandations actualisées reposant sur une base factuelle, et souhaité que la version révisée des recommandations soit harmonisée à la fois avec les recommandations de TAR concernant les nourrissons, les enfants et les adolescents avant la puberté et celles portant sur l'utilisation des ARV dans le cadre de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME).

La standardisation et la simplification du traitement et de son suivi demeurent les principes fondamentaux suivis lors de l'élaboration des recommandations de l'OMS quant à l'utilisation du TAR. Élargir l'accès à un traitement efficace dans les situations de ressources limitées (où une prise en charge individualisée du patient par des médecins spécialistes du VIH est impossible) en reste l'objectif principal. L'approche simplifiée repose sur des éléments clés : une évaluation clinique standardisée et, si possible, immunologique (numération des CD4) pour aider à déterminer le moment opportun où commencer un TAR ; l'utilisation de formes galéniques appropriées, notamment des associations d'ARV en doses fixes¹² ; des tests biologiques simples ; et un suivi des événements indésirables basé sur l'évaluation de la survenue de symptômes.

Le GDG a revu les recommandations de 2003 de l'OMS et pris en compte les données récentes et les nouvelles options de traitement concernant :

- le démarrage d'un TAR ;
- les toxicités à long terme de chaque ARV ;
- les schémas thérapeutiques de première intention et de deuxième intention à privilégier ;
- les raisons pour réaliser une substitution d'ARV (toxicité) ou un changement de schéma thérapeutique (échec) ;
- la façon dont il convient d'effectuer le suivi du traitement.

Par ce travail, il a été demandé de revoir et d'améliorer certains points lors de la rédaction de la version 2005–2006 de ces recommandations :

- les options de schémas thérapeutiques de deuxième intention ;
- les considérations relatives au TAR en cas de co-infections majeures (tuberculose, hépatite virale) chez les consommateurs de drogues injectables et en cas de grossesse ;
- les considérations portant sur les problèmes de toxicité liés au TAR et sur l'observance du traitement ;
- les stratégies de sauvetage.

Les recommandations étaient originellement destinées à servir de base technique en vue d'un élargissement des programmes de TAR au niveau national. Néanmoins, le GDG a reconnu que les recommandations, soutenue par les données et l'expérience, ont été un outil puissant pour plaider en faveur d'un accès plus large au TAR et ont permis d'encourager la production à moindre coût de médicaments ARV et de tests de diagnostic biologique (notamment les tests des CD4 et de la charge virale). Il était aussi nécessaire de mettre en avant dans les recommandations l'importance de la prévention de la transmission secondaire du VIH, et l'apport d'opportunités offert par l'élargissement de l'accès au TAR pour renforcer les efforts de prévention.

En sus des recommandations techniques sur l'utilisation du TAR, le GDG a également conseillé d'inclure lors de ces révisions les recommandations majeures qui suivent :

- Une plus grande disponibilité des tests des CD4 et de la charge virale plasmatique devrait être préconisée (tests appropriés et financièrement abordables). Ceci dans le but d'aider à la prise de décision quant au moment adéquat pour changer de schéma thérapeutique en situation de ressources limitées.
- Des TAR gratuits au point même d'intervention, ou au moins une forte minoration de leur prix, devraient être préconisés pour les personnes infectées par le VIH.
- Les actions visant à donner accès aux populations vulnérables devraient être soutenues.

Avec de nouvelles données et des avancées majeures régulièrement rapportées, le GDG a reconnu également que le traitement du VIH était un secteur qui évoluait rapidement. A l'avenir, des révisions et des mises à jour de ces recommandations seront par conséquent inévitables. Dans l'intervalle, un sous-groupe continuera d'examiner toute nouvelle donnée et information ; les mises à jour et les recommandations pertinentes seront mises en ligne sur le site de l'OMS.

4. QUAND COMMENCER UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ADOLESCENT ?

En situation de ressources limitées, la décision de débiter un TAR chez l'adulte ou l'adolescent se prend en fonction d'une évaluation clinique et immunologique. En vue de l'élargissement rapide des programmes de TAR et d'un accès universel à ce traitement, l'OMS insiste sur l'utilisation des paramètres cliniques dans le processus de décision. L'OMS reconnaît néanmoins que la connaissance du nombre de CD4 avant traitement et lors de son suivi complète la validité de l'utilisation du stade clinique pour décider de la mise sous TAR et pour son suivi. Si l'OMS continue à plaider pour une plus grande disponibilité du test de numération des CD4 au point même d'intervention, son absence ne doit pas pour autant retarder la mise sous TAR d'un patient éligible cliniquement. L'OMS encourage les programmes nationaux à développer l'accès aux technologies de mesures des CD4.

Lors de la préparation avant de commencer un TAR, il faut également évaluer si le patient est prêt pour ce traitement et s'il en a compris les implications (traitement à vie, observance, toxicités). Il est également important de disposer d'un soutien nutritionnel et psychosocial et de groupes de soutien par la famille par des pairs.

4.1. Évaluation clinique de l'adulte et de l'adolescent infectés par le VIH

Pour plus de cohérence entre les classifications Adulte et Pédiatrique, la classification de la maladie VIH (stades cliniques OMS) a été mise à jour récemment (tableau 2).

Tableau 2. Classification de la maladie à VIH (stades cliniques OMS)^a

Classification de la maladie VIH	Stade clinique OMS
Asymptomatique	1
Modérée	2
Avancée	3
Sévère	4

^a Des informations supplémentaires sont proposées en annexes 1 et 2.

La classification en stades cliniques est prévue pour les patients dont l'infection par le VIH a été confirmée par un test anticorps. Elle doit faire partie de l'évaluation initiale réalisée au cours de la première visite à l'entrée d'un programme de prise en charge et de traitement. Quand la numération des CD4 n'est pas disponible, elle doit être utilisée pour guider les décisions quant à la mise sous prophylaxie par le cotrimoxazole, à la mise sous TAR ou au changement de TAR. Les annexes 1 et 2 fournissent des détails supplémentaires sur les pathologies spécifiques entrant dans la définition de cette classification et sur les critères permettant de les reconnaître.

Le TAR améliore l'état clinique et contribue à un retour en arrière du stade clinique chez les patients ayant une maladie symptomatique. Toutefois, pour le suivi de l'efficacité du TAR, définir un échec thérapeutique ou pointer la nécessité d'un changement de traitement, la validité de l'utilisation du stade clinique est moins bien connue. Il est urgent que des études déterminent la pertinence des critères cliniques (stade clinique sous traitement) pour décider du moment opportun où changer de traitement en l'absence des tests de numération des CD4 et de la charge virale.

4.2. Évaluation immunologique de l'adulte et de l'adolescent infectés par le VIH

Il est préférable de commencer le TAR avant que le patient ne soit indisposé ou ne présente une première infection opportuniste. Le suivi immunologique (numération des CD4) est alors parfaitement indiqué. La numération des CD4 permet non seulement avant le traitement de guider la décision portant sur le moment opportun où commencer le TAR mais elle est également essentielle pour faire le suivi de ce traitement. Le tableau 3 présente brièvement les différents critères immunologiques pour commencer un TAR.

Tableau 3. Nombre de CD4 - Critères pour commencer un TAR chez l'adulte et chez l'adolescent

CD4 (cellules/mm ³) ^a	Recommandation en matière de traitement ^b
<200	Traiter quel que soit le stade clinique ^c [A-III]
200–350	Envisager un traitement clinique et le commencer avant que les CD4 ne passent en dessous de 200 cellules/mm ³ c d e [A-III]
>350	Ne pas commencer le traitement [A-III]

- a La numération des CD4 doit être faite après contrôle de toute pathologie intercurrente.
- b La numération des CD4 s'ajoute à l'examen clinique ; elle doit donc intervenir conjointement au stade clinique dans la prise de décision.
- c Une chute des CD4 en dessous de 200 cellules/mm³ est associée à une augmentation significative de survenue de maladie opportuniste et de décès.
- d Il est recommandé de commencer un TAR chez tout patient présentant une pathologie correspondant au stade clinique 4 de l'OMS ou présentant certaines pathologies définissant un stade clinique 3, notamment une tuberculose pulmonaire (voir chapitre 12.1) ou une infection bactérienne sévère.
- e Il est recommandé de commencer un TAR chez toute femme enceinte infectée par le VIH présentant une pathologie correspondant au stade clinique 3 de l'OMS et des CD4 < 350 cellules/mm³ (voir chapitre 11.2).

Un nombre de CD4 égal à 200 cellules/mm³ représente la valeur seuil clé en dessous de laquelle le risque de progression de la maladie est augmenté de façon significative. S'il n'est jamais trop tard pour débiter un TAR, il est néanmoins préférable de le commencer avant que la numération des CD4 ne chute en dessous de 200 cellules/mm³ [A-III]. Quand la numération des CD4 se situe entre 200 et 350 cellules/mm³, le moment le plus opportun pour commencer le TAR reste pour l'heure inconnu. Les patients dont la numération des CD4 se situe dans cet intervalle doivent faire l'objet d'une évaluation clinique et immunologique régulière.

Pour les patients présentant un stade 4 (stade clinique de l'OMS), la mise en route du traitement ne doit pas dépendre de la mesure des CD4 : tous doivent commencer un TAR [A-III]. Chez les patients présentant un stade 3 (stade clinique de l'OMS), un nombre de CD4 égal à 350 cellules/mm³ a été identifié comme le seuil en dessous duquel on est en présence d'une déficience immunologique fonctionnelle et à partir duquel on doit envisager un TAR. Ce seuil est conforme à ce que les autres documents contenant des recommandations de consensus préconisent³⁴. Chez les patients présentant une ou plusieurs pathologies correspondant à un stade 3, la numération des CD4 peut aider à définir ceux qui ont besoin de recevoir un traitement immédiatement. Par exemple, en cas de tuberculose pulmonaire ou d'infection bactérienne sévère, lesquelles peuvent survenir quelle que soit la numération des CD4, il sera préférable de différer le

TAR d'un patient dont le nombre de CD4 est supérieur à 350 cellules/mm³ et d'assurer son suivi. Par contre, il est recommandé de commencer un TAR chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou des infections bactériennes sévères et dont le nombre de CD4 est inférieur à 350 cellules/mm³ (voir chapitre 12.1). Il est également recommandé de commencer un TAR chez toute femme enceinte présentant une pathologie quelle qu'elle soit définissant un stade 3 avec un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ (voir chapitre 11.2.1). Pour les patients présentant un stade clinique 1 ou 2, un nombre de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ est une indication claire de commencer un traitement [A-III]. Il n'existe pas de données d'essai randomisé portant sur le nombre de CD4 à partir duquel un traitement doit être commencé chez les personnes asymptomatiques ; toutefois, les données de plusieurs cohortes convergent pour démontrer que la progression de la maladie s'accélère chez celles d'entre elles qui commencent le TAR alors que leurs CD4 sont en dessous de 200 cellules/mm³ 5 6 7 8 9 10. Quant à commencer le traitement avec une numération de CD4 comprise entre 200 et 350 cellules/mm³ ou située au dessus de 350 cellules/mm³, ces mêmes études n'ont en général pas permis de détecter une différence de résultat chez ces individus. Le TAR doit cependant être différé quand le nombre de CD4 est au dessus de 350 cellules/mm³.

Le nombre de CD4 peut varier chez un même individu et aussi changer en cas de pathologie intercurrente. Quand cela est possible, il est préférable de répéter la numération des CD4 si une décision majeure concernant le patient en dépend. Une série de mesures procure d'avantage d'informations qu'une mesure unique, car elle donne une idée de la tendance dans le temps, notamment en ce qui concerne la réponse au traitement.

Chez les patients ayant une maladie VIH symptomatique et en l'absence de numération des CD4, il a été recommandé de recourir à la numération des lymphocytes totaux, avec une limite de 1 200 cellules/mm³, pour guider la décision de commencer ou non un traitement. Chez les personnes asymptomatiques, le nombre de lymphocytes totaux n'a pas une très bonne corrélation avec nombre de CD4 ; associé au stade clinique, il devient cependant un marqueur utile de pronostic de la maladie et de survie, selon certains rapports.

Il n'a pas été possible de convertir cette capacité prédictive des lymphocytes en valeur seuil précise afin de déterminer l'éligibilité pour le traitement. Certaines données suggèrent que l'utilisation d'un nombre de lymphocytes totaux inférieur à 1 200 cellules/mm³ à la place d'un nombre de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ aurait une forte valeur prédictive positive mais une faible valeur prédictive négative, et qu'on ne peut pas par conséquent utiliser cette valeur pour déterminer l'éligibilité au traitement chez des patients asymptomatiques. A l'égard du nombre de lymphocytes totaux, aucun seuil ne peut être recommandé pour déterminer quand commencer le traitement. Ce paramètre demeure un marqueur prédictif utile de la progression de la maladie. Pour déterminer le moment où débiter le traitement, la numération des lymphocytes totaux n'est donc utile que chez les patients symptomatiques présentant un stade 2 (stade clinique de l'OMS). Elle n'est ni utile ni recommandée pour le suivi de la réponse au traitement, pas plus que pour diagnostiquer un échec thérapeutique.

La numération des lymphocytes totaux doit être réalisée avec un lecteur automatisé, les numérations faites à la main étant imprécises (notamment en cas de lymphopénie) et prenant trop de temps pour être utilisées en routine. Dans les nombreux pays disposant de ces automates, on trouve également des modèles de table d'appareils pour la numération des CD4.

Les programmes de TAR n'ont généralement pas adopté le nombre de lymphocytes totaux pour déclencher la mise sous traitement. Du fait des nombreuses inconnues entourant l'utilisation du nombre des lymphocytes totaux et de son utilisation relativement peu fréquente, l'OMS considère qu'elle devrait être supprimée progressivement des recommandations concernant l'utilisation des ARV chez l'adulte. Chez l'enfant, on dispose de meilleures données sur la relation entre le nombre de

lymphocytes totaux et la maladie à VIH, si bien qu'en l'absence de test des CD4 les recommandations pédiatriques actuelles continuent à utiliser des seuils de nombre de lymphocytes totaux pour envisager le traitement. Le tableau 4 donne un aperçu des recommandations pour commencer un TAR en fonction du stade clinique et des marqueurs immunologiques disponibles.

Tableau 4. Recommandations pour commencer un TAR chez l'adulte et l'adolescent en fonction du stade clinique et des marqueurs immunologiques disponibles.

Stade clinique de l'OMS	Numération des CD4 non disponible	Numération des CD4 disponible
1	Ne pas traiter [A-III]	Traiter si les CD4 sont en dessous de 200 cellules/mm ³ ^a [A-III]
2	Ne pas traiter ^b [B-III]	
3	Traiter [A-III]	Envisager un traitement si le nombre de CD4 est en dessous de 350 cellules/mm ³ ^{a,c,d} et commencer le traitement avant que le nombre de CD4 ne passe en dessous de 200 cellules/mm ³ ^e [B-III]
4	Traiter [A-III]	Traiter quel que soit le nombre de CD4 ^a [A-III]

- a La numération des CD4 est conseillée pour aider à déterminer s'il y a besoin de commencer le traitement immédiatement en cas de tuberculose pulmonaire ou d'infection bactérienne sévère (types de pathologie pouvant survenir quel que soit le nombre de CD4).
- b En cas de maladie VIH modérée, le nombre des lymphocytes totaux inférieur ou égal à 1 200 cellules/mm³ peut être utilisé à la place du nombre de CD4 quand ce test n'est pas disponible. Il n'a aucune utilité quand le patient est symptomatique. En l'absence de numération des CD4 et de numération des lymphocytes totaux, un patient avec un stade 2 (stade clinique de l'OMS pour l'adulte) ne doit donc pas être traité.
- c Il est recommandé de commencer un TAR chez toute femme enceinte présentant un stade 3 (stade clinique de l'OMS) et avec un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ (voir chapitre 11.2).
- d Il est recommandé de commencer un TAR chez tout patient infecté par le VIH présentant un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ et une tuberculose pulmonaire ou une infection bactérienne sévère.
- e Au dessus du seuil de 200 cellules/mm³, on ne connaît pas le nombre exact de CD4 à partir duquel un traitement ARV doit être commencé.

4.3. Évaluation virologique de l'adulte et de l'adolescent infectés par le VIH

Il n'est pas nécessaire de mesurer la charge virale plasmatique avant de commencer un TAR. Il est rare que celle-ci fournisse des informations utiles en vue de décisions d'ordre clinique de démarrer un TAR lorsque la numération des CD4 et l'évaluation clinique ont été réalisées. D'un point de vue de santé publique, la mesure de la charge virale doit être rendue plus accessible pour permettre principalement le diagnostic de certitude d'infection par le VIH chez le nourrisson et l'enfant de moins de 18 mois. On peut espérer que des méthodes bon marché de mesure de la charge virale seront bientôt disponibles (à réaliser si possible au point même d'intervention) pour améliorer la qualité du suivi des patients sous TAR, notamment lorsque un changement de traitement est envisagé.

5. PAR QUOI COMMENCER ? SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES DE PREMIÈRE INTENTION

5.1. Considérations sur le traitement selon une approche de santé publique

Dans le cadre de l'élargissement de l'accès au TAR en situation de ressources limitées, une approche de santé publique a pour objectif de développer des programmes utiles au plus grand nombre de personnes possible. Les pays sont encouragés à utiliser une telle approche pour appuyer et permettre un accès plus large au TAR. La standardisation et la simplification des schémas thérapeutiques sont deux des facteurs clés de cette approche. L'édition 2003 de ces recommandations¹¹ suggérait aux pays de sélectionner un seul schéma thérapeutique de première intention et un nombre limité de schémas thérapeutiques de deuxième intention, tout en reconnaissant qu'un patient qui ne tolère ni un traitement de première intention ni un traitement de deuxième intention, ou qui se retrouve en échec thérapeutique avec ces deux types de traitement, pourra nécessiter l'aide de médecins plus expérimentés. L'utilisation de schémas thérapeutiques standardisés a été l'un des principaux facteurs de l'élargissement de l'accès au TAR; elle a contribué au travail d'accompagnement de l'OMS pour aider les États Membres à atteindre cet objectif. Dans cette nouvelle version des recommandations, elle demeure le principe fondamental pour la sélection des schémas thérapeutiques. Les recommandations concernant le choix des schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention ont toutefois été modifiées. Lors de l'élaboration d'un plan de traitement, il est important de maximiser la durabilité et l'efficacité du schéma thérapeutique de première intention tout en s'assurant de la mise en œuvre de mesures visant à l'amélioration de son observance.

Au niveau programmatique, certains facteurs doivent être pris en compte lors de la sélection de schémas thérapeutiques ARV appropriés. Ces facteurs comprennent :

- des formes galéniques adaptées, notamment la disponibilité d'associations de médicaments en doses fixes (voir chapitre 10) ;
- une 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 (la séquence avec laquelle utiliser les différents traitements) ;
- les facteurs permettant une meilleure observance (une ou deux prises quotidiennes) ;
- les affections co-existantes (la tuberculose ou l'hépatite B) ;
- la prise en compte des femmes en âge de procréer et des femmes enceintes ;
- la disponibilité des médicaments chez les fabricants locaux ou à l'étranger, y compris les services d'approvisionnement et la logistique nécessaires ;
- le prix¹ et le rapport coût / efficacité ;
- les conditions requises spécifiquement par les ARV utilisés pour le traitement du VIH-2 (lequel présente une résistance naturelle aux INNTI).

En réactualisant ces recommandations, le nombre d'options de schémas de première intention a été augmenté. Pour les pays, l'accroissement de la liste des différents médicaments à avoir en stock n'est

1 Sur les ARV disponibles en situation de ressources limitées, des informations mises à jour sont présentées dans la dernière édition de *Sources and prices of selected medicines and diagnostics for people living with HIV/AIDS*, publiée par UNICEF/ONUSIDA/OMS/MSF et consultable sur le site : http://www.who.int/medicines/areas/access/med_prices_hiv_aids/en/

pas pour autant une nécessité. L'OMS recommande aux pays et aux administrateurs de programmes de passer en revue ces recommandations et de répondre aux questions suivantes :

- Quel est le premier schéma thérapeutique approprié pour la population ?
- Quels médicaments doivent être disponibles immédiatement pour effectuer une substitution en cas d'intolérance ou de toxicité, ou en cas de circonstances particulières (ex: grossesse, tuberculose active) ?
- Quels médicaments seront réservés pour entrer dans la composition de la base d'INTI des schémas thérapeutiques de deuxième intention ?

En répondant à ces questions, il faut chercher à restreindre la liste des médicaments utilisés dans les schémas thérapeutiques de première intention afin d'éviter que les programmes ne se dispersent. Si un programme décide de réviser les schémas thérapeutiques qu'il propose, la liste des médicaments dont il doit disposer peut connaître une augmentation au cours de la période de transition. Aux programmes souhaitant introduire (ou continuer à utiliser) un schéma thérapeutique basé sur un INNTI, l'OMS adresse les suggestions suivantes :

- Choisir *soit* la NVP *soit* l'EFV comme INNTI de première intention, les deux devant être disponibles pour être substitués l'un à l'autre en cas de toxicité ou s'il faut changer d'ARV en cas de grossesse ou de tuberculose.
- Choisir *soit* le 3TC, *soit* le FTC. Il n'est pas nécessaire d'avoir les deux en stock.
- Choisir un INTI supplémentaire pour donner en combinaison avec le 3TC ou le FTC et former ainsi la composante de deux INTI entrant dans la composition du schéma thérapeutique, *et* un autre INTI comme alternative en cas de substitution.

5.2. Comment élaborer un schéma thérapeutique de première intention

Le schéma thérapeutique de première intention pour l'adulte et l'adolescent, qui continue à être recommandé par le *Guideline development group (GDG)*, contient deux INTI et un INNTI (figure 1). Cette recommandation est basée sur les données disponibles, l'expérience clinique et la faisabilité au niveau des programmes visant à l'élargissement de l'accès aux ARV en situation de ressources limitées [A-I]. Les schémas thérapeutiques basés sur une combinaison de deux INTI et d'un INNTI sont efficaces et généralement moins coûteux que les autres schémas thérapeutiques ; ils peuvent être donnés sous forme de médicaments génériques¹² et/ou sous forme d'associations de médicaments en doses fixes ; et ils ne nécessitent pas de chaîne du froid. Enfin, ils permettent de préserver une nouvelle classe d'ARV très efficaces pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention : les inhibiteurs de protéase. Ils présentent cependant des inconvénients : des demi-vies de durées différentes compliquant les procédures d'arrêt du TAR, le fait qu'une seule mutation est associée à des phénomènes de résistances à certains des médicaments qui les composent (3TC et les INNTI), l'existence de résistances croisées au sein de la classe des INNTI.

Les schémas thérapeutiques de première intention se fondent sur l'emploi d'un analogue de la thiacytadine (3TC ou FTC) qui doit être utilisé avec un autre analogue de nucléoside ou de nucléotide, choisi parmi l'AZT, le TDF, l'ABC ou le d4T.

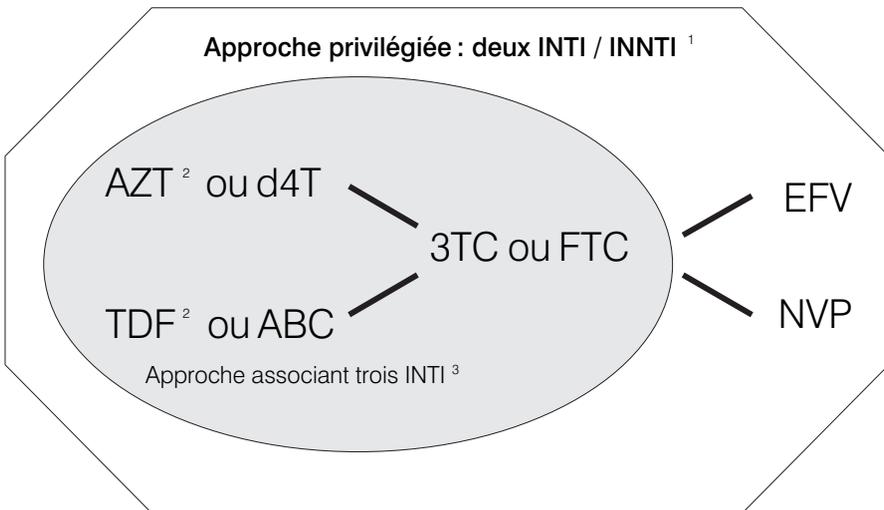
Pour entrer dans la composition de la base de deux INTI, les ARV privilégiés sont l'AZT ou le TDF en combinaison avec le 3TC ou le FTC [A-I]. Il est recommandé de réserver l'utilisation de la didanosine

(ddI – INTI analogue de l'adénosine) pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention (voir chapitre 10.2). Enfin, il faut ajouter un INNTI : l'EFV ou la NVP **[A-I]**.

L'OMS recommande aux pays qu'une grande proportion des ARV achetés et stockés reviennent aux INTI et INNTI sélectionnés et une moindre proportion aux médicaments utilisés en cas de toxicité et/ou de contre-indication aux médicaments de premier choix. Cela signifie qu'il faut assurer l'approvisionnement de deux INTI et de deux INNTI en plus du 3TC/FTC. Par exemple, on peut substituer du TDF à l'AZT si ce dernier induit une anémie sévère, et de l'EFV à la NVP si celle-ci est la cause d'une toxicité hépatique.

Un schéma thérapeutique associant trois INTI doit être envisagé quand l'utilisation des INNTI peut entraîner des complications ou pour préserver la classe des IP pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention **[C-I]** (ex : chez une femme ayant un nombre de CD4 situé entre 250 et 350 cellules/mm³; en cas de co-infection avec l'hépatite virale ou la tuberculose, de réaction indésirable grave associée à l'utilisation de la NVP ou de l'EFV, ou d'infection par le VIH-2). Les combinaisons de trois INTI recommandées sont : zidovudine + lamivudine + abacavir **[A-I]** et zidovudine + lamivudine + ténofovir **[A-II]** (voir figure 1).

Figure 1. Médicaments ARV de première intention chez l'adulte et chez l'adolescent



- 1 L'approche privilégiée utilisant deux INTI/INNTI est basée sur la combinaison de trois médicaments : deux INTI en combinaison avec un INNTI (NVP ou EFV).
- 2 INTI de choix pour être utilisé en combinaison avec le 3TC ou le FTC dans les schémas thérapeutiques standard.
- 3 Comme il a été expliqué plus haut, une approche associant trois INTI peut être envisagée (soit trois médicaments de la classe des INTI choisis exclusivement dans les options figurant à l'intérieur du cercle en pointillés) comme alternative aux schémas thérapeutiques de première intention quand l'utilisation des différents INNTI disponibles sur place peut entraîner des complications (ex : chez une femme dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³; en cas de co-infection par l'hépatite virale ou la tuberculose, de réaction indésirable grave associée à l'utilisation de la NVP ou de l'EFV, ou d'infection par le VIH-2).

Alors qu'il est fortement recommandé d'inclure le TDF et l'ABC dans les schémas thérapeutiques de première intention, de nombreux pays préfèrent conserver ces deux INTI comme options pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention. Qu'ils soient intégrés à des schémas thérapeutiques de première ou de deuxième intention, il est primordial que ces deux médicaments fassent partie des listes de médicaments utilisés dans tous les pays.

5.3. Remarques sur les combinaisons d'ARV à éviter ou à utiliser avec précaution

Les monothérapies ou les bithérapies ne doivent pas être utilisées pour le traitement de l'infection chronique à VIH. Elles sont réservées pour la PTME et la prophylaxie post-exposition. Certaines combinaisons d'INTI sont à éviter et ne doivent pas être utilisées pour former la base de double INTI dans un traitement associant trois médicaments. Ce sont le d4T + AZT (antagonisme démontré), d4T + ddl (toxicité se recoupant) et 3TC + FTC (INTI interchangeables, mais ne devant pas être utilisés simultanément). Les combinaisons TDF + 3TC + ABC et TDF + 3TC + ddl entraînent une sélection de la mutation K65R et sont associées à une forte incidence d'échec virologique précoce. Les combinaisons TDF + ddl + INNTI (quel qu'il soit) sont également associées à une forte incidence d'échec virologique précoce. L'utilisation du ddl doit être réservée au traitement de deuxième intention; on peut alors envisager de donner TDF + ddl avec un IP potentialisé, à condition de s'entourer de précautions et de s'assurer d'un suivi rapproché jusqu'à ce que l'on dispose de plus de données [B-IV]. S'il est utilisé en même temps que le TDF, il est nécessaire d'ajuster les doses de ddl afin de réduire le risque de toxicité (voir la note de bas de page de l'annexe 3).

5.4. Choix des INTI

La *Lamivudine* (3TC) a été et demeure l'INTI sur lequel se fondent tous les schémas thérapeutiques de première intention en situation de ressources limitées. Elle est la pièce maîtresse de la base formée de deux INTI sur laquelle reposent toutes les combinaisons d'ARV. Il a été démontré que son utilisation est sûre; elle a un bon profil de toxicité, n'a pas d'effet tératogène, reste active contre l'infection par l'hépatite B; sa fabrication est relativement peu onéreuse et elle est largement disponible, notamment en association de médicaments en doses fixes.

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 recommandés par l'OMS. La structure du FTC est voisine de celle du 3TC (dont il est une alternative équivalente); ils sont aussi actifs l'un que l'autre contre le VIH et l'hépatite B et partagent tout deux le même profil de résistance¹³. Le FTC est disponible en association de médicaments en doses fixes avec le TDF; une nouvelle forme est produite depuis peu où il est associé avec du TDF et de l'EFV dans un seul comprimé «trois en un» dont l'utilisation en clinique a maintenant été approuvée. Le FTC ne fait pas encore partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

La *Zidovudine* (AZT) fait partie des INTI utilisés de façon privilégiée en première intention. Elle est généralement bien tolérée, largement disponible et existe sous plusieurs formes d'association de médicaments en doses fixes (voir annexe 10). Les effets secondaires liés à ce médicament et observés en début de traitement sont les maux de tête et les nausées, mais il peut aussi entraîner des anémies et des neutropénies sévères. Un dosage de l'hémoglobine avant traitement puis le suivi régulier de ce paramètre sont donc recommandés. Ceci est particulièrement important dans les zones à forte prévalence de paludisme où les anémies sont fréquentes. L'AZT est également associé à des complications métaboliques, telles que l'acidose lactique et la lipoatrophie, mais à un degré moindre que le d4T.

Le *Ténofovir* (TDF) fait à présent partie des INTI privilégiés à utiliser en première intention car il est efficace, facile d'utilisation et présente un bon profil de sûreté. Il s'agit là d'un changement au regard des recommandations de 2003: le *Ténofovir* y était réservé pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention. Le TDF a une demi-vie intracellulaire prolongée et peut être utilisé dans les schémas thérapeutiques ne demandant qu'une seule prise par jour. Généralement bien toléré, des études suggèrent qu'il n'est pas associé de façon plus fréquente que les autres ARV à des anomalies de fonctionnement du rein^{14,15}. Si des dysfonctionnements de cet ordre ont été signalés chez certains patients soumis au TDF, il a été démontré qu'ils étaient généralement imputables à d'autres causes. Les doses de TDF doivent être réduites chez les patients présentant une insuffisance rénale sous-

jacente. Vu la rareté des données dont on dispose et l'incidence potentiellement délétère des effets du TDF sur l'os du fœtus, certains experts préconisent l'examen attentif de toute autre alternative avant l'utilisation du TDF chez la femme enceinte. En situation de ressources limitées, on espère que sa disponibilité, encore réduite pour l'heure, sera bientôt accrue et à un prix abordable.

L'*Abacavir* (ABC) a été intégré à ces recommandations actualisées en tant qu'alternative d'INTI utilisée dans les traitements de première intention. Cela représente un changement par rapport aux recommandations de 2003 où son utilisation était réservée aux schémas thérapeutiques de deuxième intention. Les combinaisons d'INTI contenant de l'ABC forment une base d'INTI solide, tant pour être utilisées en combinaison avec un INNTI que pour entrer dans la composition d'un schéma thérapeutique associant trois INTI. Parmi les INTI, l'ABC est celui qui réduit le moins l'ADN mitochondrial (réduction associée à la survenue de lipoatrophie, de neuropathies périphériques et d'acidose lactique). Il peut être substitué au d4T ou à l'AZT chez les patients développant une acidose lactique lors d'un traitement contenant l'un de ces deux médicaments. L'ABC peut aussi être substitué à l'AZT en cas d'intolérance. L'ABC est cependant associé à des phénomènes d'hypersensibilité sévère chez 2 à 5 % des patients environ. Un important objectif de recherche clinique sera de déterminer avec précision le taux de survenue des phénomènes d'hypersensibilité à l'ABC dans les situations aux ressources limitées.

Deux des raisons qui ont conduit à inclure l'ABC dans les options de traitement de première intention sont : 1) les résultats d'un essai clinique démontrant son efficacité chez des patients n'ayant jamais reçu d'ARV ; 2) l'ABC est l'un des rares ARV disposant d'une forme galénique pédiatrique. Par conséquent, les gestionnaires de programme souhaitant donner aux parents et aux enfants d'une même famille infectés par le VIH un traitement « familial » pourront trouver de l'intérêt à la double combinaison d'INTI ABC/3TC, si celle-ci devient financièrement plus abordable. Car bien que son utilisation soit autorisée dans de nombreux pays en voie de développement, la disponibilité de l'ABC est souvent limitée par son coût encore prohibitif.

La *Stavudine* (d4T) est reconnue pour avoir contribué à avoir sauvé la vie de nombreux patients et pour son rôle crucial joué en faveur de l'élargissement de l'accès au TAR, notamment du fait de sa disponibilité sous forme d'associations de médicaments en doses fixes (voir chapitre 10), du prix abordable de ces associations en doses fixes et de l'efficacité clinique des schémas thérapeutiques recommandés. Le d4T a été préféré à l'AZT parce qu'il ne nécessite qu'un suivi biologique minimum, voire aucun suivi du tout. Cependant, il est l'INTI le plus souvent associé à des problèmes d'acidose lactique, de lipoatrophie et de neuropathie périphérique¹⁶. Ces dernières sont de type cumulatif et souvent irréversibles, elles peuvent potentiellement avoir des conséquences sur l'observance à long terme. Certains patients quittent les programmes d'accès au traitement ou refusent d'y participer du fait de la stigmatisation liée aux problèmes de lipoatrophie. Les programmes dépendants de schémas thérapeutiques basés sur le d4T devront parfois continuer à suivre cette stratégie pour ne pas retarder l'accès des patients aux traitements dont ils ont besoin. Les associations de médicaments en doses fixes contenant du d4T sont largement disponibles et bon marché. De ce fait, les schémas contenant du d4T demeurent à court et moyen termes l'option la plus accessible aux personnes qui ont un besoin urgent de traitement en situation de ressources limitées. Mais de manière concomitante, l'OMS constate qu'il est important de commencer à planifier l'arrêt de l'utilisation des schémas thérapeutiques contenant du d4T afin d'éviter ou de réduire les problèmes de toxicités prévisibles que ce médicament peut entraîner. Ces recommandations sont en accord avec d'autres directives en matière de traitement, telles que celles publiées par les *United States Department of Health and Human Services* (DHHS) et par la *British HIV Association* (BHIVA).

En attendant que des options de schéma thérapeutique plus sûres soient mises en place, il est recommandé de renforcer et de rapprocher le suivi des toxicités liées au d4T à court et à long terme. Cela signifie que le personnel de santé doit être formé et qu'il informe de façon adéquate les patients sur les signes et les symptômes présentés lors de l'acidose lactique, de la lipoatrophie et de la neuropathie

périphérique. La détection précoce des effets secondaires liés au d4T et la permutation rapide pour un autre INTI (par exemple l'AZT, le TDF ou l'ABC) peuvent réduire la sévérité de ces toxicités. En cas d'intolérance, on peut substituer le d4T à l'AZT lorsque le TDF et l'ABC ne sont pas disponibles.

Il n'est pas certain que la réduction de la dose de d4T diminue sa toxicité. Les lésions mitochondriales causées par le d4T sont dues à une toxicité cumulative. La réduction des doses pourrait donc au mieux retarder l'apparition des symptômes, mais ne pas être suffisante pour prévenir la survenue d'effets secondaires. Certaines études suggèrent qu'une réduction de la dose de d4T serait associée à une incidence moins élevée d'événements indésirables sans pour autant compromettre la suppression virologique¹⁷. On peut stratégiquement envisager de réduire les doses à 30 mg deux fois par jour quel que soit le poids du patient en l'absence d'alternatives (voir chapitre 7.2).

5.5. Choix des INNTI

Les INNTI constituent une classe clé d'ARV efficaces entrant dans la composition des schémas thérapeutiques de première intention combinés à une base de deux INTI. Ils permettent d'élaborer relativement facilement des schémas thérapeutiques initiaux pas trop complexes. L'efavirenz (EFV) et la névirapine (NVP) sont deux INNTI ayant prouvé leur efficacité quand ils sont utilisés dans des schémas thérapeutiques en combinaisons appropriées. Avant de choisir un INNTI, on évaluera cependant avec rigueur son profil de toxicité, ses interactions potentielles avec d'autres traitements et son coût^{18,19}. Il faut également garder à l'esprit que les INNTI ne sont pas efficaces contre l'infection par le VIH-2, et qu'une seule mutation peut entraîner une résistance au VIH-1 de la classe INNTI toute entière.

La *Névirapine* (NVP) est largement disponible (notamment sous forme d'associations de médicaments en doses fixes) et a un coût moins élevé que l'EFV. De plus, une expérience importante a été accumulée quant à son utilisation dans les pays en situation de ressources limitées. Toutefois, elle est plus fréquemment associée à des rashes cutanés que l'EFV¹⁸. 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. La NVP est aussi associée à la survenue de phénomènes de toxicité hépatique rares qui peuvent également mettre le pronostic vital en jeu. Il est donc préférable de ne pas l'utiliser chez les patients ayant recours à d'autres médicaments à toxicité hépatique. On évitera si possible de commencer à administrer de la NVP simultanément à d'autres médicaments pouvant également entraîner un rash (ex. le cotrimoxazole). En cas de réaction hépatique ou cutanée sévère, il faut arrêter de façon définitive la NVP et ne jamais plus la réutiliser (voir chapitre 8). La NVP est l'INNTI privilégié pour les femmes en cas de grossesse potentielle ou au cours de leur premier trimestre de grossesse, l'EFV devant être écarté du fait de son effet tératogène. Cependant, bien que rares, les toxicités hépatiques symptomatiques et les rashes sévères associés à la NVP sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme, et se rencontrent plus volontiers chez celle qui n'a jamais reçu d'ARV et dont le nombre de CD4 est encore relativement élevé (au dessus de 250 cellules/mm³). On utilisera donc la NVP avec précaution chez les femmes qui ont un nombre de CD4 situé entre 250 et 350 cellules/mm³, et on fera un suivi rigoureux au cours des 12 premières semaines de traitement (voir chapitre 11.2.3). On peut trouver dans l'annexe 3 des informations sur les doses à utiliser et sur les différentes présentations de la NVP et des principaux ARV.

L'*Efavirenz* (EFV) peut être prescrit en une seule dose quotidienne. Il est généralement bien toléré. Son coût est cependant relativement élevé et il est actuellement moins disponible que la NVP. 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 généralement modérés, se résolvant spontanément ; le plus souvent, ils ne nécessitent pas d'arrêt du traitement. Les symptômes au niveau du SNC s'estompent après deux, trois ou quatre semaines chez la majorité des patients. L'utilisation de l'EFV doit être évitée chez les patients aux antécédents de maladie psychiatrique sévère, en cas de grossesse potentielle (à moins qu'on puisse garantir une contraception efficace) et pendant le

premier trimestre de la grossesse. Pour ces patients, on préférera utiliser la NVP. L'EFV est l'INNTI de premier choix chez les patients présentant une co-infection tuberculose et VIH qui reçoivent un traitement à base de rifampicine (voir chapitre 12).

5.6. Schémas thérapeutiques associant trois INTI

La place des schémas thérapeutiques associant trois INTI en situations de ressources limitées a commencé à être définie dans la version des recommandations datant de 2003. Une seule étude (A5095, du *AIDS Clinical Trials Group* [ACTG]) avait alors montré une efficacité virologique inférieure (échec virologique dans 21 % vs 10 % des cas à 32 semaines pour le schéma thérapeutique à trois INTI AZT + 3TC + ABC vs un TAR à base d'EFV) mais une efficacité immunologique comparable entre AZT + 3TC + ABC vs AZT + 3TC + EFV ou AZT + 3TC + ABC + EFV²⁰. Ces résultats avaient conduit à recommander de réserver un tel schéma thérapeutique associant trois INTI comme alternative de traitement initial. Ceci était conforme aux recommandations de consensus faites à l'époque dans les pays industrialisés et a eu peu d'impact sur l'élargissement de l'accès aux ARV dans les pays en voie de développement du fait du coût de l'ABC et de celui de l'association de médicaments en doses fixes AZT + 3TC + ABC. Il était alors recommandé d'utiliser la combinaison AZT + 3TC + ABC comme alternative en cas d'intolérance ou de résistance aux INNTI quand les schémas thérapeutiques à base d'IP n'étaient pas disponibles ; il était également recommandé d'épargner les options de deuxième intention pour le traitement du VIH-2 ou celui des patients présentant une co-infection VIH et tuberculose avec indication de traitement simultané de ces deux pathologies.

L'étude DART (utilisant un schéma thérapeutique de trois INTI à base de TDF) a rendu des résultats importants²¹. Dans une étude virologique annexe de DART, 65 % et 55 % des 300 personnes traitées par AZT + 3TC + TDF présentaient respectivement un nombre de copies d'ARN plasmatique inférieur à 400 et 50 par ml après 48 semaines de suivi. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution : d'une part cette étude n'a pas de bras de comparaison, d'autre part des schémas thérapeutiques contenant de l'EFV ont permis d'atteindre des taux de suppression virologiques supérieurs dans d'autres études. Les résultats de DART suggèrent néanmoins que ce type de schéma thérapeutique pourrait être utile en traitement de première intention.

Il est nécessaire d'évaluer individuellement tous les schémas thérapeutiques associant trois INTI. L'AZT + 3TC + ABC et l'AZT + 3TC + TDF ont des taux de réponse virologique acceptables pour permettre un traitement de qualité. D'autres schémas thérapeutiques associant trois INTI (ex : 3TC + ABC + TDF et 3TC + ddl + TDF) ont des taux élevés et non acceptables d'échec virologique et d'incidence de la mutation K65R^{22, 23}, entraînant des résistances croisées chez les analogues nucléotidiques autres que l'AZT. De tels schémas thérapeutiques ne doivent pas être utilisés.

5.7. Utilisation des inhibiteurs de protéase lors d'un traitement initial

Dans le cadre d'une approche de santé publique, quand la liste de médicaments d'un programme est limitée, il est recommandé de préserver les IP pour les traitements de deuxième intention car leur utilisation lors d'un traitement initial élimine des options de deuxième intention. Dans cette situation, après un échec initial aux IP, on ne connaît aucun schéma thérapeutique efficace et durable à utiliser. Malgré cette mise en garde, un traitement initial contenant un IP et une base standard de deux INTI est bel et bien une option de traitement : quand le virus a une résistance intrinsèque aux INNTI (ex : le VIH-2) ; pour les femmes dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³ ; pour les patients ayant présenté une toxicité sévère aux INNTI et pour qui un traitement associant trois INTI n'est pas disponible ou jugé inapproprié.

Les différents IP sont décrits plus en détail dans le chapitre 10.

6. A QUOI S'ATTENDRE AU COURS DES SIX PREMIERS MOIS DE TRAITEMENT ?

Les premiers mois de TAR sont décisifs. L'amélioration clinique et biologique n'est pas toujours apparente et des problèmes de toxicité peuvent apparaître. Certains patients ne répondent pas aussi bien que prévu au traitement et peuvent même présenter une détérioration initiale de leur état clinique. Il peut être parfois difficile de gérer dans le cadre d'une prise en charge clinique simplifiée tous ces problèmes lorsqu'ils s'ajoutent les uns aux autres. Les complications survenant dans les premières semaines de TAR se rencontrent le plus souvent quand ce traitement est commencé à un stade avancé de déficience immunitaire. Chez un patient à un stade avancé de la maladie VIH, l'absence apparente d'amélioration en début de TAR ne signifie pas nécessairement une mauvaise réponse au traitement. La maîtrise de la réplication virale par le TAR et la restauration immunitaire prennent du temps. L'arrêt du catabolisme associé à l'infection par le VIH est également loin d'être immédiat, notamment chez les patients très amaigris suite à l'infection. Lors de la récupération de ses fonctions immunitaires, un patient à un stade avancé de la maladie peut présenter une exacerbation d'une infection co-existante initialement infraclinique (ex. : tuberculose) parfois responsable d'une apparente aggravation de la maladie. Elle n'est pas due à l'échec mais au succès du traitement entraînant une reconstitution immunitaire (voir chapitre 6.4). Ce type de symptômes peut être interprété comme une mauvaise réponse initiale au traitement. On ne peut donc juger de l'efficacité du traitement qu'après un laps de temps suffisant. On gardera alors à l'esprit qu'au cours des premiers mois de TAR peut survenir un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS selon la terminologie anglo-saxonne). Dans de tels cas, un changement de traitement n'est pas approprié.

6.1. Restauration des CD4

Chez la plupart des patients, le nombre de CD4 augmente après la mise sous traitement et avec la restauration immunitaire. Moins apparent toutefois quand le nombre de CD4 avant traitement est très bas, un tel phénomène peut néanmoins se poursuivre sur de nombreuses années quand le traitement est efficace. Même les patients dont le nombre de CD4 est inférieur à 10 cellules/mm³ avant la mise sous traitement peuvent connaître une restauration des CD4 si on se donne suffisamment de temps. Chez certains patients par ailleurs, le nombre de CD4 ne dépassera jamais 200 cellules/mm³ : ils resteront ainsi toujours sévèrement immunodéprimés. En l'absence de maladie intercurrente, une nouvelle diminution progressive des CD4, après une remontée des CD4 obtenue sous traitement, signe un échec immunologique. Pour définir au mieux l'existence d'un échec immunologique, il faut disposer du nombre de CD4 avant traitement et du suivi des CD4 tous les six mois (voir chapitre 8). Chez de rares patients à un stade avancé de la maladie et avec un nombre peu élevé de CD4, le nombre de CD4 peut demeurer à niveau voire diminuer légèrement après la mise sous traitement, ceci même si l'état clinique s'améliore.

6.2. Toxicité précoce des ARV

Les phénomènes de toxicité liés à l'utilisation des médicaments de première intention peuvent être classés en deux catégories : ceux qui surviennent après quelques semaines ou quelques mois, et ceux qui surviennent plus tardivement (voir chapitre 7). Les phénomènes de toxicité fréquents, précoces et potentiellement sévères, sont l'hypersensibilité liée aux INNTI (EFV et NVP), qui surviennent généralement dans les premières semaines suivant le début du traitement, et l'anémie et la neutropénie liées à l'AZT, qui surviennent habituellement au cours des premiers mois suivant le début du traitement. S'ils ne sont pas identifiés rapidement, bon nombre des phénomènes de toxicité aiguë peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être cause de décès. Parmi les causes de mortalité les plus fréquentes en début de traitement, on retrouve souvent les problèmes de toxicité au traitement. Les données de pharmacovigilance existantes et permettant d'évaluer précisément l'impact de la toxicité des ARV sur la mortalité précoce sont rares.

Quand les possibilités de suivi biologique sont limitées, il est parfois impossible de détecter de façon précoce certains phénomènes de toxicité, notamment les toxicités hépatiques et rénales, et l'acidose lactique. De même, il peut être difficile de distinguer une réaction d'hypersensibilité de certaines pathologies aiguës comme le paludisme, l'hépatite virale ou les nombreuses manifestations de l'IRIS pouvant survenir dans les premiers mois qui suivent la mise sous TAR. Le type de morbidité le mieux quantifié est l'anémie liée à l'AZT. L'incidence d'anémies sévères de grade 4 (hémoglobine < 6,5 g/dl) atteint un maximum de 2 % dans les trois premiers mois de traitement^{24 25}. On trouvera plus d'informations sur l'identification et la prise en charge des problèmes de toxicités dans le chapitre 7.

6.3. Mortalité sous TAR

Le TAR réduit de façon significative la mortalité, qui est plus élevée au cours des six premiers mois de traitement que par la suite, notamment chez les patients débutant le traitement alors qu'ils ont atteint un stade 4 (stade clinique de l'OMS), qu'ils sont immunodéprimés ou ont un nombre de CD4 peu élevé. Le groupe *ART-LINC collaboration* (regroupant 18 programmes de traitement en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud) a relevé un taux de mortalité de 4 % six mois après le début de traitement parmi les 2 725 patients suivis activement, taux chutant à 2 % au cours des six mois suivants. Dans la cohorte de plus de 1 000 adultes suivis sur deux ans dans l'essai DART, 39 des 62 décès (63 %) sont survenus au cours des six premiers mois de traitement.

Dans la cohorte de Médecins Sans Frontières (MSF) constituée de plus de 6 000 patients recevant une association de médicaments génériques en doses fixes (d4T + 3TC + NVP), près de 70 % des décès sont survenus au cours des trois mois qui suivirent la mise sous traitement²⁶. Ce risque plus élevé de décès concerne particulièrement les patients présentant une tuberculose disséminée (ou une autre IO sévère) et ceux dont le nombre de CD4 avant TAR est inférieur à 50 cellules/mm³^{27 28 29}.

6.4. Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS selon la terminologie anglo-saxonne) est un ensemble de signes cliniques et de symptômes faisant suite à la récupération des capacités à élaborer une réponse inflammatoire suite à l'amélioration des compétences immunologiques³⁰. Dans un contexte de restauration immunitaire, l'IRIS peut se présenter sous la forme de signes et de symptômes non perceptibles cliniquement avant le traitement, d'une infection opportuniste non identifiée, d'un amoindrissement paradoxal de la réponse au traitement dans les semaines qui suivent son initiation, ou d'une maladie auto-immune comme la maladie de Graves (hyperthyroïdie). Même s'il peut commencer plus tard, l'IRIS survient d'ordinaire dans les deux à douze semaines qui suivent le début du traitement. On estime que l'incidence de l'IRIS va de 10 % chez l'ensemble des patients commençant un TAR à 25 % chez les patients commençant un TAR alors que leur nombre de CD4 est inférieur à 50 cellules/mm³^{31 32}. La description des différents syndromes cliniques associés à l'IRIS dans les situations de ressources limitées n'est pas vraiment satisfaisante et on ne sait pas si ses aspects cliniques varient en fonction des régions.

Les facteurs de risque prédisant la probabilité de survenue d'IRIS sont : débuter le TAR près du moment où un diagnostic d'infection opportuniste est posé, une infection opportuniste diagnostiquée chez les patients n'ayant jamais pris d'ARV, mettre sous TAR quand le nombre de CD4 est inférieur à 50 cellules/mm³, connaître une chute du nombre de copies d'ARN du VIH-1 en réponse au TAR plus rapide que les patients ayant un nombre de CD4 plus élevés³³.

On a signalé des IRIS associés à de nombreux types d'infections et à de nombreuses pathologies inflammatoires liés au VIH^{34 35}. Les phénomènes d'IRIS sont le plus souvent associés à une maladie mycobactérienne (tuberculose ou complexe *Mycobacterium avium*) ou une cryptococcose. À elles deux, ces maladies sont responsables d'environ 60 % des cas d'IRIS dans les pays développés³⁶.

Certains IRIS sont modérés et disparaissent sans traitement (ex. : une élévation transitoire des enzymes hépatiques chez un patient présentant une co-infection VIH et hépatite B). D'autres sont sévères et peuvent mettre en jeu le pronostic vital, par exemple en cas de méningite à cryptocoque ou de tuberculose^{37 38}. La survenue d'une IO nouvelle ou d'une IO récurrente peu après la mise sous TAR n'est ni le signe d'un échec thérapeutique ni une indication pour modifier le traitement. Si possible, il faut continuer le même TAR et traiter l'IO ou la pathologie inflammatoire³⁹. Si cela n'est pas possible, il faut interrompre le TAR de façon temporaire, traiter l'IO ou la pathologie inflammatoire, puis recommencer le même TAR.

La gestion de l'IRIS comprend le traitement de l'agent pathogène responsable afin de réduire la charge antigène, la poursuite du TAR et l'utilisation de corticostéroïdes. La dose et la durée du traitement par corticostéroïdes ne sont pas définies avec précision. En cas d'IRIS de gravité moyenne à sévère, il est proposé d'utiliser 0,5 mg/kg/jour de prednisolone (ou de prednisone) pendant cinq à dix jours⁴⁰.

7. GESTION DES PHÉNOMÈNES DE TOXICITÉ LIÉS AUX MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Les antirétroviraux sont responsables d'un large éventail de toxicités allant de la simple intolérance de grade 1 ou 2 et de résolution spontanée aux effets secondaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Afin que des mesures appropriées soient prises pour les soulager ou les traiter, la production d'outils éducatifs à destination des patients et des prestataires de soins pouvant aider à identifier immédiatement les effets secondaires spécifiques aux médicaments utilisés est l'un des nombreux défis de l'approche de santé publique. Elle est indispensable pour la sécurité des patients, mais aussi pour assurer une bonne observance et éviter toute interruption du traitement.

Il est parfois difficile de distinguer les complications de la maladie VIH de celles dues à une toxicité du TAR (appelé aussi effet indésirable). Chez un patient présentant des symptômes, il faut écarter toute autre possibilité avant de conclure à une toxicité liée au TAR. On envisagera une maladie intercurrente (ex. : infection par le virus de l'hépatite A en cas de symptômes d'hépatite ; paludisme en cas d'anémie sévère) ou une réaction à d'autres médicaments que les ARV (ex. : hépatite due à la prise d'isoniazide, ou neuropathie périphérique ou rash cutané dû à la prise de cotrimoxazole).

Certains effets indésirables liés aux médicaments peuvent survenir de façon précoce (dans les premières semaines ou les premiers mois suivant le début du traitement) ou tardivement (après six mois de traitement, voire davantage). Ils sont d'intensité variable (légers, modérés, mettant en jeu le pronostic vital). Les toxicités liées aux ARV peuvent être spécifiques au médicament ou à la classe de médicaments utilisés.

Tableau 5. Toxicités courantes liées aux ARV

Toxicité hématologique	Sidération médullaire due au médicament, observée le plus souvent lors de l'utilisation de l'AZT (anémie, neutropénie).
Anomalies du fonctionnement mitochondrial	Observées principalement avec la classe des INTI : acidose lactique, toxicité hépatique, pancréatite, neuropathie périphérique, lipoatrophie, myopathie.
Toxicité rénale	Lithiases rénales, observées fréquemment lors de l'utilisation de l'IDV. Anomalies de fonctionnement des tubules rénaux observées lors de l'utilisation du TDF.
Autres anomalies métaboliques	Observées le plus souvent lors de l'utilisation des IP : hyperlipidémie, accumulation de graisse, résistance à l'insuline, diabète, ostéopénie.
Réactions allergiques	Rashes cutanés et réactions d'hypersensibilité, observés plus fréquemment lors de l'utilisation des INNTI, mais aussi d'autres médicaments comme l'ABC et certains IP.

Lors d'un problème de toxicité lié à un seul médicament d'un schéma thérapeutique de première intention, il est recommandé de substituer cet ARV en utilisant un autre ARV également recommandé pour les schémas thérapeutiques de première intention. La décision de substituer ou non un ARV dépend de la possibilité d'attribuer la toxicité en cause à un ARV spécifique et de la sévérité des symptômes liés à cette toxicité (voir tableau 6).

Selon un principe général, il est admis que les toxicités légères ne nécessitent pas d'arrêt du traitement ni de substitution d'ARV ; on pourra éventuellement donner un traitement symptomatique. Les toxicités modérées et sévères peuvent exiger de substituer un ARV par un autre de la même classe mais présentant un profil de toxicité différent. Les toxicités sévères et mettant en jeu le pronostic vital nécessitent un arrêt de tous les ARV jusqu'à ce que le patient soit stabilisé et que le problème de toxicité soit résolu. Les INNTI ayant une demi-vie plus longue que les INTI, il faut se préoccuper du fait que l'arrêt simultané de tous les médicaments peut entraîner une exposition à un INNTI seul et au développement de résistances à cette classe. Quoi qu'il en soit, en cas de toxicité mettant en jeu le pronostic vital, on arrêtera tous les ARV en même temps jusqu'à stabilisation du patient. Le problème de résistances ne sera plus d'actualité quand la toxicité est attribuable à la composante INNTI : l'utilisation de cette classe d'ARV doit alors être abandonnée.

Estimation du grade de sévérité (pour plus d'informations, voir annexe 7)

- GRADE 1 Léger.** *Gêne légère ou transitoire ; pas de limitation de l'activité ; pas d'intervention médicale ni de traitement requis.*
- GRADE 2 Modéré.** *Limitation des activités – une assistance peut être nécessaire ; absence ou minimum d'intervention médicale ou traitement requis.*
- GRADE 3 Sévère.** *Limitation marquée de l'activité, assistance habituellement requise ; intervention médicale ou traitement requis, hospitalisation possible.*
- GRADE 4 Sévère et mettant en jeu le pronostic vital.** *Limitation extrême de l'activité, assistance importante requise ; intervention médicale ou traitement importants requis, hospitalisation ou soins en hospice.*

Quelle que soit leur sévérité, les effets indésirables peuvent avoir des conséquences sur l'observance du traitement. Une bonne prise en charge des problèmes de toxicité réclame de prendre les devants. Le fait d'aborder avec le patient les problèmes de toxicité potentiels liés au schéma thérapeutique utilisé (avant le traitement et au début de celui-ci) et d'apporter un soutien en cas d'effets indésirables légers ou modérés peut améliorer l'observance (voir chapitre 16). Le patient doit bien connaître les signes et les symptômes graves qui exigent de prendre contact immédiatement avec l'équipe soignante. Cela est primordial pour les toxicités mettant en jeu le pronostic vital, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, l'hépatite et l'acidose lactique liés à la prise de NVP, et les réactions d'hypersensibilité liées à la prise d'ABC.

Tableau 6. Principes directeurs pour la prise en charge des problèmes de toxicité liés aux ARV

1. Déterminer la gravité du problème de toxicité.
2. Évaluer la prise éventuelle de médicaments concomitants et établir si le problème de toxicité est lié à un ou plusieurs des médicaments ARV ou à un autre médicament non-ARV pris simultanément.
3. Envisager l'existence d'une autre maladie (ex. : hépatite virale chez un patient sous ARV présentant un ictère) : tous les problèmes qui surviennent ne sont peut-être pas dus à la prise d'ARV.
4. Prendre en charge les effets indésirables en fonction de leur sévérité. D'une manière générale :
 - **Grade 4 (réactions sévères mettant en jeu le pronostic vital) :** arrêt immédiat de tous les ARV, prise en charge des problèmes médicaux (c'est-à-dire avec traitement symptomatique et traitement d'appoint), réintroduction des ARV quand le patient est stabilisé en utilisant un schéma thérapeutique modifié (c'est-à-dire avec substitution de l'ARV en cause par un autre ARV).^a
 - **Grade 3 (réactions sévères) :** Substituer le médicament en cause sans arrêter le TAR^a.
 - **Grade 2 (réactions modérées) :** Envisager aussi longtemps que possible de continuer le traitement. Si l'état du patient ne s'améliore pas sous traitement symptomatique, envisager la substitution de l'un des ARV.^a
 - **Grade 1 (réactions légères) :** elles sont gênantes, mais ne nécessitent pas de changement de traitement.
5. Insister sur le fait qu'il faut continuer à observer le traitement malgré des réactions légères ou modérées de toxicité.
6. Quand un problème de toxicité met en jeu le pronostic vital et rend nécessaire l'arrêt du traitement, tous les ARV doivent être arrêtés jusqu'à ce que le patient soit stabilisé.

a Voir les options de substitution dans le tableau 7.

7.1. Taux de survenue des problèmes de toxicité dans les programmes d'accès au ARV

La plupart des schémas thérapeutiques initiaux utilisés dans le cadre de l'élargissement de l'accès aux ARV depuis 2003 contenaient de l'AZT ou du d4T avec du 3TC et de la NVP ou de l'EFV. Les principaux problèmes de toxicité correspondaient bien aux effets indésirables attendus et rencontrés lors de l'utilisation de ces médicaments dans d'autres situations (ex. : anémies, neuropathies périphériques, acidose lactique ; et lipoatrophies dans les cohortes suivies pendant plus d'un an).

Dans une étude menée en Inde de 1996 à 2004, 1 443 patients n'ayant jamais pris d'ARV auparavant ont reçu des schémas thérapeutiques contenant du d4T ou de l'AZT. Les problèmes de toxicité les plus fréquemment rencontrés ont été le rash cutané (66 %), la toxicité hépatique (27 %) et l'anémie (23 %) ⁴¹. À Abidjan en Côte d'Ivoire, un traitement par AZT + 3TC + EFV a été initié chez 498 adultes (médiane de l'hémoglobine avant traitement = 113 g/l) ; 118 patients ont développé une neutropénie de grade 3 ou 4 et 23 patients une anémie de grade 3 ou 4. Parmi ces patients, 80 % prenaient du cotrimoxazole, lequel est responsable aussi d'anémies et de neutropénies ⁴². Au cours de l'étude DART menée en Ouganda et au Zimbabwe, 219 des 3 314 participants (6,6 %) ont développé une anémie de grade 4 dans les 48 semaines suivant le début du traitement ; 2 % des participants de cette étude ont développé une réaction d'hypersensibilité à l'ABC.

À Tororo en Ouganda, 1 073 patients ont été traités par d4T + 3TC + NVP. La probabilité d'éviter un problème de toxicité sévère au cours des 6, 12 et 18 mois après le début du traitement était respectivement de 92 %, 86 % et 84 %, tandis que près de 50 % des patients ont présenté une forme quelconque de toxicité au cours des 18 premiers mois. Un problème de toxicité nécessitant un changement de traitement (le plus souvent un changement du d4T pour l'AZT) est survenu chez 21 % des patients de la cohorte. À Nairobi au Kenya, 284 patients ont reçu d4T + 3TC + NVP ; le taux de survie sans présenter de problèmes de toxicité était de 21 % à 18 mois. Cependant, plus de 95 % des patients ont pu poursuivre leur schéma thérapeutique initial malgré ces événements indésirables. Des résultats de Khayelitsha en Afrique du Sud ont montré que l'un des ARV a dû être substitué en raison d'un problème de toxicité chez environ 10 % des 1 700 patients recevant un TAR. Les taux étaient similaires pour le d4T (8,5 %), l'AZT (8,7 %) et la NVP (8,9 %).

7.2. Complications métaboliques et changements morphologiques

Les principales anomalies métaboliques liées au TAR sont l'acidose lactique, la dyslipidémie et les changements morphologiques (accumulation de graisse et lipoatrophie), les anomalies de régulation du glucose et la réduction de la densité minérale osseuse. L'ensemble constitué d'anomalies métaboliques et de la redistribution des graisses (lipoatrophie périphérique et accumulation centrale des graisses) est appelé *syndrome de lipodystrophie liée au VIH*. Les effets indésirables des traitements antirétroviraux d'ordre métabolique sont un sujet majeur de préoccupation tant ils peuvent conduire à la stigmatisation du patient et parce que l'hyperlipidémie et la résistance à l'insuline peuvent augmenter le risque à long terme de maladies cardiovasculaires⁴³. Les taux des complications métaboliques n'ont pas été suivis avec suffisamment de précision dans les programmes de TAR en situation de ressources limitées. Il est nécessaire d'obtenir de meilleures données et de faire de l'amélioration de la pharmacovigilance une priorité importante dans ces programmes.

7.2.1. L'acidose lactique

L'acidose lactique est une complication rare mais sévère du traitement par INTI. Elle est due à une anomalie de fonctionnement des mitochondries consécutive à une inhibition de l'activité de la polymérase mitochondriale par les INTI. Des données ont montré que le taux de survenue d'acidose lactique était plus élevé en cas de schéma thérapeutique contenant du d4T. L'hyperlactacidémie symptomatique se développe lentement et se caractérise par plusieurs symptômes non spécifiques tels que la dyspnée ou l'hyperventilation, les douleurs abdominales, la fatigue et la perte de poids. Ces symptômes pouvant être vagues, une vigilance accrue est recommandée. Il n'est pas recommandé de faire un suivi systématique du taux d'acide lactique chez les patients asymptomatiques. Il est recommandé de mesurer l'acide lactique (si le test est disponible) chez les patients symptomatiques.² On dispose depuis peu de données sur la mesure des lactates là où les soins sont fournis et en contexte rural⁴⁴. Une étude en Afrique du Sud a montré que les femmes qui ont un indice de masse corporelle (IMC) élevé et qui ont reçu du d4T pendant plus de 6 mois présentaient un risque élevé de développer une hyperlactacidémie ou une acidose lactique. La prise en charge de l'hyperlactacidémie exige l'arrêt de tous les ARV. L'hospitalisation est nécessaire en fonction de la sévérité des symptômes et du taux de lactate quand ce test est disponible. La guérison d'une acidose lactique est souvent longue. Le d4T et l'AZT seront évités lors de la reprise du TAR. En cas d'acidose lactique, il est nécessaire d'attendre au moins quatre semaines avant d'autoriser l'introduction d'un nouveau schéma thérapeutique (ex. : en substituant du TDF ou de l'ABC au d4T ou à l'AZT).

2 Quand le dosage de lactate sérique n'est pas disponible, une alternative est de calculer le trou anionique (trou anionique = $[Na + K] - [HCO_3 + Cl]$, valeur normale 6-12 mmol/l).

7.2.2. La lipoatrophie

La lipoatrophie se caractérise pas une perte de la graisse sous-cutanée de la face, des bras, des jambes, de l'abdomen et/ou des fesses, alors que la masse musculaire est conservée. Le risque de survenue d'une lipoatrophie augmente avec l'âge et la prise de traitement contenant des INTI. Elle est principalement associée au d4T, mais peut aussi se rencontrer avec tous les INTI analogues de la thymidine. Certains essais cliniques et certaines études observationnelles ont montré que le traitement par d4T est associé à un risque de survenue de lipoatrophie environ deux fois supérieur à celui du traitement par AZT^{45 46 47}. D'autres études ont montré à chaque fois que la graisse corporelle tend à demeurer stable ou même à augmenter au cours des 6 à 12 premiers mois de traitement, puis à diminuer au cours des 12 à 24 mois suivants chez les patients recevant des traitements à base de d4T ou d'AZT^{48 49}. Les stratégies de substitution d'INTI peuvent permettre l'arrêt de la progression de la lipoatrophie. Il est donc important de suivre le taux de perte de graisse et sa sévérité chez les patients traités par d4T ou AZT et envisager d'intervenir avant que le problème de lipoatrophie ne devienne trop sévère. La prise en charge privilégiée consiste à substituer au d4T ou à l'AZT du TDF ou de l'ABC, INTI supposés poser moins de problèmes de toxicité mitochondriale. Certaines données suggèrent que l'incidence de la lipoatrophie peut être réduite si les schémas thérapeutiques initiaux utilisent du TDF ou de l'ABC au lieu d'analogues de la thymidine^{50 51}. En l'absence de TDF ou d'ABC, certains experts envisagent comme option de réduire la dose de d4T à 30 mg deux fois par jour quel que soit le poids du patient, ce qui pourrait diminuer les complications mitochondriales associées à ce médicament sans compromettre son activité antivirale¹⁷. Il faut cependant reconnaître que les problèmes de toxicité liés au d4T sont de type cumulatif et que les stratégies actuelles de traitement pour prendre en charge ou résoudre la lipodystrophie sont relativement inefficaces.

7.2.3. Accumulation de graisse

L'accumulation de tissu adipeux sur la partie supérieure du tronc, la partie antérieure du cou, de la partie dorso-cervicale (bosse de bison), au niveau de l'abdomen et de la poitrine est un phénomène bien décrit chez les patients recevant un TAR efficace et combinant plusieurs ARV. Il semble que ces changements soient indépendants de la lipoatrophie. Une accumulation de graisses a été observée aussi bien chez les patients recevant des IP que chez ceux qui n'en reçoivent pas. Les facteurs de risque sont : un âge avancé, un faible nombre de CD4 en début de traitement, un indice de masse corporelle élevé avant traitement, être de race blanche. Le passage d'un schéma thérapeutique contenant un IP à un autre schéma à base d'INNTI ou d'INTI ne semble pas remédier au problème.

Des opérations chirurgicales sont possibles pour améliorer les problèmes de lipoatrophie (en comblant le manque au niveau de la face avec du collagène, des polymères synthétiques ou du silicone, ou par transplantation de graisse autologue) ou de lipodystrophie (liposuction). L'effet esthétique de ces opérations ne sera parfois que temporaire, surtout si le patient continue à prendre un ARV associé à un problème de redistribution des graisses.

7.2.4. Dyslipidémie

Tous les IP (à l'exception de l'atazanavir non potentialisé⁵²), l'EFV et les INTI peuvent entraîner une augmentation des triglycérides et du cholestérol. Chez les personnes n'ayant jamais pris d'ARV, le d4T et l'AZT sont associés à une augmentation plus importante des triglycérides et du cholestérol que le TDF. Une élévation sévère des triglycérides (c'est à dire de grade 3 ou 4, voir annexe 7) peut être associée à une pancréatite. Dans de nombreux endroits, le suivi de routine des taux de lipide n'est ni réalisable ni nécessaire pour apporter un soutien au TAR.

8. SUBSTITUTION D'ARV SUITE À UN PROBLÈME DE TOXICITÉ

En cas de toxicité, le principe général veut qu'on substitue à un ARV un autre ARV de la même classe. Lorsque le problème de toxicité est dû à un ARV identifiable au sein du schéma thérapeutique, l'ARV en cause peut être remplacé par un ARV n'ayant pas les mêmes effets secondaires (ex. substitution du d4T par du TDF ou de l'AZT en cas de neuropathie, substitution de l'AZT par du TDF ou du d4T en cas d'anémie, substitution de l'EFV par de la NVP en cas de toxicité sur le SNC ou en cas de grossesse). Étant donné le nombre restreint d'options relatif aux ARV disponibles en situation de ressources limitées, on réservera en règle générale la substitution d'ARV aux cas de toxicité modérée à sévère (grade 3) ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 4) (annexe 7).

Le tableau 7 présente la liste des différentes options habituelles de substitution en cas de toxicité survenant après l'utilisation d'ARV recommandés dans les schémas thérapeutiques de première intention.

Tableau 7. Toxicités associées aux ARV de première intention et recommandations de substitution d'ARV

ARV	Problème de toxicité fréquemment associé	Suggestion de substitution
ABC	Réaction d'hypersensibilité	AZT ou TDF ou d4T
AZT	Anémie sévère ^a ou neutropénie ^b Intolérance gastro-intestinale sévère ^c	TDF ou d4T ou ABC
	Acidose lactique	TDF ou ABC ^d
d4T	Acidose lactique Lipoatrophie/syndrome métabolique ^e	TDF ou ABC ^d
	Neuropathie périphérique	AZT ou TDF ou ABC
TDF	Toxicité rénale (anomalie de fonctionnement des tubules rénaux)	AZT ou ABC ou d4T
EFV	Toxicité persistante et sévère sur le système nerveux central ^f	NVP ou TDF ou ABC (ou IP quel qu'il soit ^h)
	Effet tératogène potentiel (premier trimestre de la grossesse ou femme n'utilisant pas de contraception adéquate)	NVP ou ABC (ou IP quel qu'il soit ^h)
NVP	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC (ou IP quel qu'il soit ^h)
	Réaction d'hypersensibilité	TDF ou ABC (ou IP quel qu'il soit ^h)
	Rash cutané sévère ou mettant en jeu le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson) ^g	

- a Exclure un paludisme dans les zones de paludisme stable ; une anémie sévère (grade 4) est définie par une hémoglobine < 6,5 g/dl.
- b Définie par un nombre de neutrophiles < 500/mm³ (grade 4).
- c Définie pas une intolérance gastro-intestinale sévère et réfractaire empêchant la prise des ARV du schéma thérapeutique (ex. nausées ou vomissements persistants).
- d Dans ce cas, ne pas utiliser de d4T ou d'AZT lors de la reprise des ARV, mais préférer le TDF ou l'ABC.
- e La lipoatrophie peut persister malgré la substitution du d4T.
- f Ex. : hallucinations ou psychose persistante.
- g Un rash cutané 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 en jeu le pronostic vital. En cas de rash mettant en jeu le pronostic vital, il est recommandé de ne pas faire de substitution par de l'EFV, bien que cette approche ait été utilisée sans récurrence du rash chez quelques patients en Thaïlande.
- h La classe des IP est à réserver de préférence pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention, car aucun schéma thérapeutique efficace n'a été identifié pour être recommandé suite à l'échec d'un traitement initial contenant des IP (voir chapitre 5.7).

En cas de rash et/ou toxicité hépatique non sévères (grade 1 ou 2) liés à l'utilisation de NVP, il est recommandé de substituer la NVP par de l'EFV et de faire un suivi attentif **[B-IV]**.

En cas de mise en jeu du pronostic vital ou de situation clinique complexe, il est recommandé d'organiser une consultation au niveau des centres de suivi d'un hôpital de district ou de région, voire d'y transférer le patient. En cas de toxicité sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, il est approprié de suspendre temporairement et globalement le schéma thérapeutique (soit tous les ARV) jusqu'à ce que le problème de toxicité soit résolu. Un nouveau schéma thérapeutique pourra alors être introduit.

En cas de toxicité mettant en jeu le pronostic vital, il est parfois impossible d'identifier un médicament optimal de substitution. Par exemple, en cas de syndrome de Stevens-Johnson associé à la prise de NVP, il est recommandé de ne pas faire de substitution par un ARV de la classe des INNTI du fait d'une potentielle toxicité spécifique à cette classe d'ARV **[B-IV]**, bien que cette approche ait été utilisée sans récurrence du rash chez quelques patients en Thaïlande. Il faudrait dans ce cas précis permuter au profit d'un schéma thérapeutique associant trois INTI (ex. : substituer la NVP par de l'ABC ou du TDF si AZT/3TC étaient les deux INTI contenus dans le schéma thérapeutique original) ou la substituer par un IP, en utilisant ce faisant une classe d'ARV réservée aux schémas thérapeutiques de deuxième intention. Au cas où l'on utilise un IP, il faut noter qu'aucun schéma thérapeutique efficace n'a été identifié pour être recommandé suite à l'échec d'un traitement initial contenant des IP (voir chapitre 5.7)

9. ÉCHEC DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ET MOMENT OPPORTUN POUR CHANGER DE TRAITEMENT

Le moment où passer d'un traitement de première intention à un traitement de deuxième intention doit être décidé avec précaution. Trop tôt effectué, un changement aura pour conséquence la perte de plusieurs mois ou de plusieurs années de survie potentielle sous traitement de première intention ; s'il survient trop tard, cela peut compromettre l'efficacité du traitement de deuxième intention, exposant de fait le patient à un risque de mortalité accru et non négligeable. Le passage à un traitement de deuxième intention doit être fait quand survient un échec thérapeutique. Celui-ci peut être identifié de trois façons : cliniquement, par le niveau de progression de la maladie et le stade OMS ; de façon immunologique, en suivant l'évolution du nombre de CD4 au cours du temps ; de façon virologique, en mesurant la charge virale (nombre de copies d'ARN viral [VIH-1] dans le plasma). Les définitions cliniques, immunologiques et virologiques de l'échec thérapeutique utilisées aujourd'hui dans différents types de situation ou d'endroits se réfèrent à différents critères de jugement biologiques. On ne sait pas quel critère est le meilleur ni s'il faut utiliser un seul type de paramètre ou différents paramètres. Il est urgent à la fois de trouver un accord sur la façon de définir l'échec thérapeutique et de standardiser les différentes manières d'identifier celui-ci.

On ne dispose que de peu de données et d'une expérience programmatique limitée pouvant donner des informations sur le moment le plus opportun pour passer d'un traitement de première intention à un traitement de deuxième intention sur la base d'un suivi clinique, immunologique et virologique. Dans le secteur public, la disponibilité des schémas thérapeutiques de deuxième intention est demeurée restreinte. Et quand ils étaient disponibles, les schémas thérapeutiques de première intention se sont montrés d'une grande efficacité, avec très peu de cas d'échecs thérapeutiques (cliniques) au cours des trois années de suivi des programmes. Chacune des trois approches pour définir l'échec thérapeutique comporte des inconvénients importants :

- En situation de ressources limitées, la plupart des structures de soin manquent de moyens d'investigation biologiques, ce qui rend difficile le diagnostic clinique (c'est-à-dire étiologique) d'un échec thérapeutique. En utilisant seulement les critères cliniques, il est probable que le changement de traitement sera opéré à un stade avancé de la maladie ; le risque de mortalité suite à une infection opportuniste sera alors important et la charge virale élevée, multipliant les problèmes de résistance aux médicaments.
- Pour définir l'échec d'un TAR, la qualité du suivi immunologique dépend beaucoup du nombre de CD4 avant l'instauration de ce traitement et du suivi du nombre de CD4 sous traitement. Le résultat d'une numération de CD4 isolée est difficile à interpréter pour savoir si le traitement est un succès ou un échec.
- La disponibilité du test de mesure de la charge virale est, et demeurera, limitée du fait du coût élevé et du manque d'accessibilité de ce test. Dans les pays industrialisés (où il est possible de personnaliser les traitements en fonction des besoins des patients), on recommande de changer de traitement aussitôt que le virus devient détectable. Cette définition de l'échec thérapeutique est extrêmement prudente et il est encore trop tôt pour l'utiliser dans le cadre d'une approche de santé publique. Le seuil auquel il est approprié de changer de schéma thérapeutique reste inconnu, le déterminer est une priorité de recherche. Certaines données suggèrent que la valeur de ce seuil pourrait se situer entre 5 000 et 10 000 copies/ml^{53 54 55 56}.

Dans le cadre de ce document, les recommandations en matière de changement d'un traitement de première intention vers un traitement de deuxième intention sont fondées sur l'hypothèse que dans la plupart des pays, les schémas thérapeutiques de deuxième intention ne sont disponibles que dans le secteur public. Il faut donc éviter de passer de façon prématurée à un schéma thérapeutique de deuxième intention. La situation est rendue plus compliquée encore par le fait que, dans de nombreux programmes, le suivi se fait principalement à partir de critères cliniques, le suivi du nombre des CD4 étant souvent limité même là où il est disponible. Ceci abonde une nouvelle fois dans le sens d'un accès universel aux méthodes de mesure des CD4 en situation de ressources limitées et d'un développement au plus tôt des méthodes de suivi de la charge virale (voir chapitre 15). Quelle que soit la situation, il est

nécessaire de fournir un conseil en matière d'observance du traitement et de prendre en considération les critères cliniques lors des prises de décision concernant le traitement.

Tableau 8. Définition de l'échec thérapeutique en fonction de critères cliniques, selon le nombre de CD4 et les critères virologiques chez les patients recevant un schéma thérapeutique de première intention.

	Nouvelle pathologie (ou pathologie récidivante) définissant un stade 4 (stade de l'OMS) ^{b c}
Echec selon le nombre de CD4 ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de CD4 chutant au niveau prétraitement (ou en dessous de ce niveau) ; ou • Chute du nombre de CD4 à moins de 50 % de la valeur du pic obtenu sous traitement (lorsque cette valeur est connue) ; ou • Nombre de CD4 demeurant inférieur à 100 cellules/mm³^e
Echec virologique	Charge virale plasmatique supérieure à 10 000 copies/ml ^f

- a Il faut différencier les pathologies en cours d'un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire.
- b Certaines des pathologies définissant un stade 3 (stade clinique de l'OMS), telles que la tuberculose pulmonaire ou les infections bactériennes sévères, sont parfois le signe d'un échec thérapeutique ; il faut alors envisager le passage à un traitement de deuxième intention.
- c Certaines des pathologies définissant un stade 4 (stade clinique de l'OMS), telles que la tuberculose ganglionnaire, la tuberculose pleurale non-compiquée, la candidose œsophagienne ou la pneumonie bactérienne récidivante, ne sont pas toujours le signe d'un échec thérapeutique ; il n'est alors pas nécessaire d'envisager le passage à un traitement de deuxième intention.
- d En l'absence de toute infection concomitante pouvant causer une diminution temporaire du nombre de CD4.
- e Certains experts considèrent comme plus approprié un nombre de CD4 demeurant inférieur à 50/mm³ après 12 mois de TAR.
- f La valeur optimale de la charge virale à laquelle il faut changer de traitement n'est pas connue. Une charge virale de plus de 10 000 copies/ml a été retrouvée associée à une progression ultérieure de la maladie et à une diminution sensible du nombre de CD4.

9.1. Utilisation de la progression de la maladie sur le plan clinique comme indicateur de l'échec thérapeutique

Les critères cliniques ne sont pas suffisants pour conclure à l'échec d'un schéma thérapeutique de première intention : le traitement doit avoir été pris durant une période d'essai minimale de six à douze mois, l'observance évaluée et rendue optimale, toute éventuelle infection opportuniste intercurrente traitée et guérie, l'IRIS exclu. Les événements cliniques survenant lors des six premiers mois de traitement ont été exclus de cette définition de l'échec thérapeutique : ils sont souvent le signe d'un IRIS lié une pathologie préexistante (voir chapitre 6).

Après les six premiers mois de TAR, la survenue d'une nouvelle pathologie définissant un stade 3 ou 4 (stade clinique de l'OMS), ou sa récurrence, est considérée comme une preuve fonctionnelle d'une progression de la maladie VIH. On parle alors de stade T, la lettre T faisant référence aux pathologies définissant un stade sous traitement. Cela suppose que les événements cliniques signant un échec immunologique après une restauration immunitaire suivi d'une immunodéficience progressive lors de l'échec d'un schéma thérapeutique sont les mêmes que ceux signant une immunodéficience avancée puis sévère survenant en l'absence de tout TAR. Le tableau 9 décrit comment utiliser le stade clinique comme indicateur d'un échec thérapeutique et pour envisager ou non un changement de traitement.

Tableau 9. Décision concernant le changement de traitement selon la survenue de pathologies définissant les stades cliniques

Nouvelle pathologie (ou récurrence) sous TAR ^a	Recommandations	Options supplémentaires concernant la prise en charge
Asymptomatique (T1)	Ne pas changer de schéma thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> Continuer les visites de suivi, y compris le suivi des CD4 (si le test est disponible) Continuer de proposer un soutien en matière d'observance
Pathologie définissant un stade 2 (T2)	Ne pas changer de schéma thérapeutique ^b	<ul style="list-style-type: none"> Traiter et prendre en charge la pathologie définissant ce stade Évaluer la qualité de l'observance et proposer un soutien en la matière Vérifier que le traitement a bien été pris pendant au moins six mois Évaluer le besoin de continuer ou de réintroduire la prophylaxie d'IO Prévoir une visite précoce pour faire une évaluation clinique et envisager une numération des CD4 (si disponible) ^c
Pathologie définissant un stade 3 (T3)	Envisager de changer de schéma thérapeutique ^{b,d}	<ul style="list-style-type: none"> Traiter et prendre en charge la pathologie définissant ce stade et faire un suivi de la réponse au traitement Évaluer la qualité de l'observance et proposer un soutien en la matière Vérifier que le traitement a bien été pris pendant au moins six mois Faire une numération des CD4 (si disponible) ^{c,d} Évaluer le besoin de continuer ou de réintroduire la prophylaxie d'IO Augmenter la fréquence des visites de suivi
Pathologie définissant un stade 4 (T4)	Changer de schéma thérapeutique ^{b,e}	<ul style="list-style-type: none"> Traiter et prendre en charge la pathologie définissant ce stade et faire un suivi de la réponse au traitement Vérifier que le traitement a bien été pris pendant au moins six mois Évaluer le besoin de continuer ou de réintroduire la prophylaxie d'IO Faire une numération des CD4 (si disponible) ^c Évaluer la qualité de l'observance et proposer un soutien en la matière

- a Fait référence aux stades cliniques alors que le patient reçoit un TAR depuis au moins six mois (stades appelés T1, T2, T3, T4).
- b Il faut bien différencier toute infection opportuniste d'un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire.
- c Traiter et prendre en charge la pathologie déterminant ce stade avant de faire une nouvelle numération des CD4.
- d Certaines des pathologies définissant un stade 3 (stade clinique de l'OMS), telles que la tuberculose pulmonaire et les infections bactériennes sévères, sont parfois le signe d'un échec thérapeutique ; il faut alors envisager le passage à un traitement de deuxième intention. La nécessité de changer ou non de traitement doit être basée sur la réponse à un traitement adéquat de l'infection en cause pour définir ce stade 3.
- e Certaines des pathologies définissant un stade 4 (stade clinique de l'OMS), telles que la tuberculose ganglionnaire, la tuberculose pleurale non-complicquée, la candidose œsophagienne et la pneumonie bactérienne récidivante, ne sont pas toujours le signe d'un échec thérapeutique, et dans ce cas ne nécessitent pas d'envisager le passage à un traitement de deuxième intention. La nécessité de changer ou non de traitement doit être basée sur la réponse à un traitement adéquat de l'infection en cause pour définir ce stade 4.

Une tuberculose peut survenir quel que soit le nombre de CD4. Elle n'indique donc pas nécessairement l'échec du TAR. On utilisera alors la réponse au traitement antituberculeux pour évaluer s'il est nécessaire ou non de changer de TAR (voir chapitre 12). En cas de tuberculose pulmonaire et dans certains cas de tuberculose extrapulmonaire (ex. : tuberculose ganglionnaire simple, tuberculose pleurale simple), la réponse au traitement antituberculeux est souvent favorable ; tout en rapprochant le suivi, on remettra à plus tard la décision quant au changement de traitement. Cette stratégie s'applique aussi dans les cas d'infections bactériennes sévères et/ou récidivantes (événements définissant un stade 3 ou 4), ou en cas de candidose œsophagienne, lorsque ces pathologies répondent bien au traitement.

9.2. Utilisation du nombre de CD4 comme un indicateur d'échec thérapeutique

Même après avoir commencé le TAR, le nombre de CD4 demeure le meilleur facteur pour prédire la survenue de complications liées au VIH^{57 58}. La valeur de base du nombre de CD4 avant traitement apporte une information précieuse : un nombre plus réduit est associé à une amélioration plus lente et de moindre ampleur de ce nombre de CD4. Il n'a cependant pas été établi de seuils exacts pouvant définir un échec thérapeutique en fonction du niveau de CD4 avant le début du traitement. En règle générale, le changement de traitement doit faire suite à la survenue progressive d'une immunodéficience nouvelle et récente, mise en évidence par une chute du nombre de CD4. Il faudrait idéalement répéter toute numération de CD4 dont le résultat indique qu'il faut envisager de changer de traitement, et confirmer la chute du nombre de CD4 avant de faire tout changement.

La récupération peut prendre du temps chez un patient dont le nombre de CD4 était bas en début de TAR. Mais lorsque le nombre de CD4 demeure continuellement en dessous de 100 cellules/mm³, il existe un risque élevé de progression de la maladie VIH. On restera vigilant aux infections intercurrentes, lesquelles peuvent être responsables d'une chute transitoire du nombre de CD4 ; un suivi espacé (ex. : tous les six mois) peut rendre indétectable le vrai pic de CD4. En règle générale, il faudrait prendre en charge les infections intercurrentes, attendre pour permettre une remontée des CD4, puis faire une nouvelle numération des CD4 avant de changer de traitement. Lorsqu'on en a les moyens, il faudrait confirmer l'échec immunologique par une deuxième numération des CD4.

Les définitions à la fois acceptables et fonctionnelles de l'échec immunologique sont les suivantes : (1) nombre de CD4 inférieur à 100 cellules/mm³ après six mois de traitement ; (2) retour au niveau des CD4 précédant le début du traitement (ou chute en dessous de ce niveau) après six mois de traitement ; ou (3) chute du nombre de CD4 à moins de 50 % de la valeur du pic obtenu sous traitement (lorsque cette valeur est connue).

Le nombre de CD4 peut aussi permettre de déterminer quand il ne faut pas changer de traitement, par exemple lorsqu'un patient présente une nouvelle pathologie définissant un stade 3 en raison de laquelle on envisage de changer de traitement, ou chez un patient asymptomatique dans la cadre de son suivi de routine habituel. D'une manière générale, il ne devrait pas être recommandé de changer de traitement si le nombre de CD4 est supérieur à 200 cellules/mm³.

9.3. Utilisation de la charge virale plasmatique comme indicateur de l'échec thérapeutique

Le test de la charge virale est une méthode sensible qui fournit des informations utiles à l'identification de l'échec thérapeutique. Il reste pourtant bien peu disponible. Le suivi de la charge virale peut permettre un diagnostic de l'échec thérapeutique plus précoce que l'utilisation des seuls paramètres cliniques et/ou du nombre de CD4. Un diagnostic de l'échec thérapeutique basé sur des critères cliniques ou sur le nombre de CD4 comporte le risque d'entraîner des mutations de résistance aux médicaments avant le changement de schéma thérapeutique, et peut notamment compromettre la composante INTI du schéma thérapeutique de deuxième intention en causant une résistance pour toute cette classe. Ceci est un autre argument fort plaidant en faveur d'une plus grande disponibilité du test de la charge virale plasmatique en situation de ressources limitées. Au point même d'intervention, il serait important de disposer d'un test permettant de déterminer de façon qualitative ou semiquantitative les seuils de la charge virale, de façon à apporter des informations qui aident à la prise de décision dans le cadre de la prise en charge clinique.

Le test de la charge virale est déjà disponible dans certaines structures de soin et dans certains programmes. Les seuils auxquels il faut changer de traitement ne sont cependant pas définis. Les recommandations de ce document établissent la définition d'un échec virologique par une charge virale ARN-VIH-1 plasmatique supérieure à 10 000 copies/ml chez un patient recevant un schéma thérapeutique depuis plus de six mois et observant son traitement de façon suffisante. Le choix de ce seuil est basé sur le fait qu'une charge virale supérieure à 10 000 copies/ml est associée à une progression ultérieure de la maladie du point de vue clinique⁵⁹ et à une diminution notable du nombre de CD4⁶⁰.

Le succès virologique est défini par une charge virale ARN-VIH-1 plasmatique en dessous de la limite de détection du test utilisé (par exemple en dessous de 400 ou 50 copies/ml après six mois de traitement). Une charge virale indétectable impose en général de ne pas changer le traitement, quels que soient le résultat de la numération des CD4 et le stade clinique.

Certains programmes ont mis en place un groupe d'experts locaux afin de revoir les différents paramètres, dont la charge virale, des patients pour lesquels on envisage de passer à un traitement de deuxième intention. Le statut clinique, le nombre de CD4 et la charge virale ARN-VIH-1 plasmatique (quand elle est disponible) peuvent être utilisés de façon conjointe pour déterminer s'il y a ou non progression de la maladie VIH et s'il est nécessaire de passer à un traitement de deuxième intention. On trouvera dans le tableau 10 des lignes directives pour décider s'il faut envisager ou non de changer de traitement quand le statut clinique est établi selon le nombre de CD4 ou selon le nombre de CD4 combiné à la charge virale. Le processus de prise de décision s'appuie pour beaucoup sur l'évaluation clinique.

Tableau 10. Utilisation combinée du statut clinique, du nombre de CD4 et de la charge virale pour guider le changement de traitement

	Stade 1 (OMS)	Stade 2 (OMS)	Stade 3 (OMS)	Stade 4 (OMS)
Échec en fonction du nombre de CD4 ^a (Test de la charge virale non disponible)	Ne pas changer de schéma thérapeutique. Suivre le patient et surveiller la survenue de signes et de symptômes cliniques. Répéter la numération des CD4 après trois mois.	Ne pas changer de schéma thérapeutique. Suivre le patient et surveiller la survenue d'une éventuelle progression clinique de la maladie. Répéter la numération des CD4 après trois mois.	Envisager de passer ^b à un schéma thérapeutique de deuxième intention.	Il est recommandé de passer ^b à un schéma thérapeutique de deuxième intention.
Échec en fonction du nombre de CD4 ^a et échec virologique ^c	Envisager de passer ^b à un schéma thérapeutique de deuxième intention.	Envisager de passer ^b à un schéma thérapeutique de deuxième intention.	Il est recommandé de passer ^b à un schéma thérapeutique de deuxième intention.	Il est recommandé de passer ^b à un schéma thérapeutique de deuxième intention.

- a L'échec en fonction du nombre de CD4 est défini par une chute du nombre de CD4 au niveau précédant le traitement (ou en dessous de ce niveau) ou une chute du nombre de CD4 à moins de 50 % de la valeur du pic obtenu sous traitement, ou par un nombre de CD4 demeurant inférieur à 100 cellules/mm³.
- b Il ne faut pas passer d'un traitement de première intention à un traitement de deuxième intention avant d'avoir donné suffisamment de temps au schéma thérapeutique de première intention pour réussir, c'est-à-dire au moins six mois. On évitera un changement trop précoce car, le plus souvent, on ne dispose que d'un seul schéma thérapeutique de deuxième intention.
- c L'échec virologique est provisoirement défini par une charge virale ARN-VIH-1 plasmatique supérieure à 10 000 copies/ml après un minimum de six mois de traitement.

10. CHOIX D'UN SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE DE DEUXIÈME INTENTION EN CAS D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE

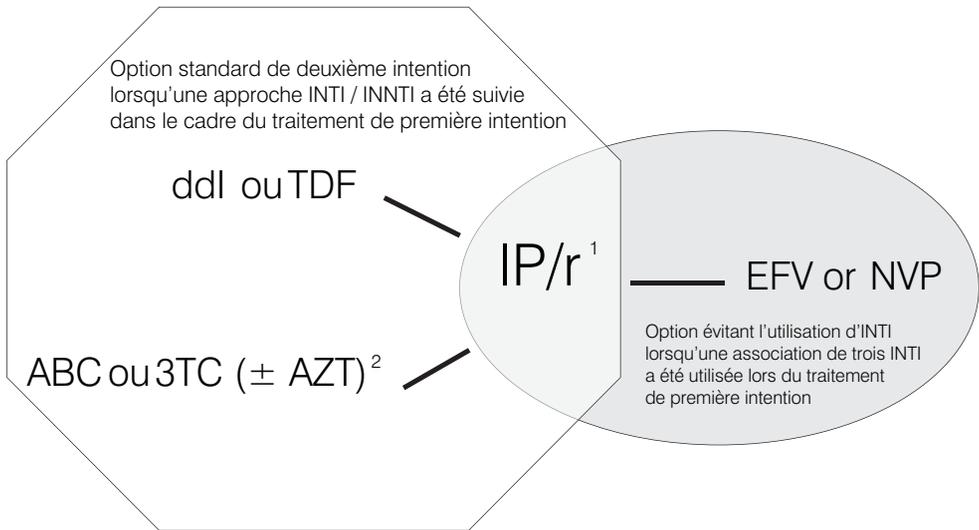
En cas d'échec thérapeutique, l'OMS recommande de changer le schéma thérapeutique dans son entier. Afin d'augmenter les chances de succès et de réduire au minimum le risque de résistances croisées, le nouveau schéma thérapeutique (schéma thérapeutique de deuxième intention) doit contenir des ARV qui maintiennent une activité contre les souches virales que présente le patient, avec dans l'idéal au moins trois ARV actifs dont l'un est issu d'une classe n'ayant encore jamais été utilisée **[A-III]**. C'est la raison pour laquelle on réserve la classe des IP pour les traitements de deuxième intention, utilisant si possible un médicament de ce type en association avec deux INTI jamais utilisés auparavant.

10.1. Choix des inhibiteurs de protéase pour un schéma thérapeutique de deuxième intention

En cas d'échec thérapeutique, la composante IP est l'élément clé dans la mise au point d'un schéma thérapeutique de deuxième intention : c'est un type d'ARV efficace provenant d'une classe de médicaments entièrement nouvelle (qui n'a jamais été utilisée). Il est primordial de maximiser l'efficacité de cette composante IP afin d'obtenir une suppression de la réplication virale et une réponse durable au traitement. Pour cette raison, il est recommandé d'utiliser comme clé de voûte du schéma thérapeutique de deuxième intention un IP potentialisé par le ritonavir (ex. : ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r ou SQV/r) **[A-II]**.

On ne dispose pas de données suffisantes relatives aux différents IP potentialisés par le ritonavir pour recommander un médicament plutôt qu'un autre. Le LPV/r présente l'avantage d'exister en association de médicaments en doses fixes ; de plus, il ne nécessite plus de réfrigération depuis qu'on le trouve sous forme de comprimés résistants à la chaleur. De même, il serait souhaitable de disposer de ritonavir résistant à la chaleur, notamment dans les pays au climat chaud, et de l'utiliser pour potentialiser d'autres IP. Quand un tel produit sera disponible, il sera alors loisible de choisir parmi bon nombre d'IP potentialisés par le ritonavir. Les programmes nationaux pouvant garantir une chaîne du froid efficace disposent déjà de cet éventail de choix. Quand le LPV/r n'est pas une option, l'OMS recommande d'utiliser comme alternative le SQV/r, l'ATV/r ou le FPV/r **[B-III]**. L'IDV/r est efficace, mais l'incidence des lithiases rénales associées et la quantité de liquides à ingérer quotidiennement pour les prévenir rendent son utilisation moins attrayante que les autres ARV de cette catégorie **[C-II]**. Le NFV est une alternative acceptable pour la composante IP en l'absence de chaîne du froid et en attendant que la nouvelle forme galénique de LPV/r soit disponible ; il reste cependant moins efficace que les IP potentialisés^{61 62}.

La figure 2 présente les stratégies de deuxième intention à envisager chez l'adulte et l'adolescent en cas d'échec des schémas thérapeutiques de première intention décrits dans la figure 1.



- 1 Les IP potentialisés par le ritonavir (ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r et SQV/r) sont considérés comme les composantes clés des schémas thérapeutiques de deuxième intention. On doit veiller à réserver leur utilisation à ce type de situation. Le LPV/r est le seul IP actuellement disponible sous forme d'association de médicaments en doses fixes ; il existe depuis peu sous une nouvelle forme galénique qui ne nécessite pas de conservation au froid. En l'absence de chaîne du froid et si la nouvelle forme galénique de LPV/r n'est pas disponible, le NFV peut être utilisé pour la composante IP ; on estime cependant qu'il est moins efficace que les IP potentialisés par le ritonavir.
- 2 Après l'échec des schémas thérapeutiques de première intention présentés précédemment, même si la résistance au 3TC (± AZT) est probable, ces médicaments ont été néanmoins inclus dans la stratégie : le 3TC entretient la présence de la mutation M184V qui peut potentiellement diminuer la capacité de réplication virale et induire un certain degré de sensibilité à l'AZT et au TDF ; l'AZT peut prévenir ou retarder la survenue d'une résistance de type K65R. Il faut cependant insister sur le fait que l'efficacité clinique de cette stratégie n'a pas été démontrée dans cette situation.

10.2. Choix des INTI pour un schéma thérapeutique de deuxième intention

Idéalement, le principe fondamental est d'associer à l'IP potentialisé par le ritonavir une base de deux INTI n'ayant pas encore été utilisés. Parmi ceux-ci, le ddl est un ARV clé pour élaborer les schémas thérapeutiques de deuxième intention⁶³. Il est disponible à différents dosages et sous formes galéniques tamponnée et gastro-résistante. La forme tamponnée, moins coûteuse, est largement disponible. Elle est cependant souvent associée à des diarrhées et à d'autres effets secondaires gastro-intestinaux. La forme gastro-résistante, mieux tolérée sur le plan digestif, coûte pour l'heure plus chère que les formes tamponnées. Elle demeure donc moins disponible en situation de ressources limitées. Les données concernant l'utilisation des différentes formes de ddl dans ce type de situation sont à ce jour limitées.

Au moment du changement d'ARV après un échec clinique ou immunologique, de nombreux patients auront probablement acquis un niveau important de résistance aux INTI. Du fait des problèmes d'interactions médicamenteuses et de résistances croisées dans la classe des nucléosides, les alternatives permettant d'obtenir la meilleure activité antivirale possible doivent être choisies de manière empirique. Il existe des résistances croisées entre le d4T et l'AZT, et les schémas thérapeutiques offrant le maximum d'activité ont une composante de deux INTI associant ddl/ABC ou TDF/ABC. L'utilisation de l'ABC demeure associée à des problèmes de coût et d'hypersensibilité. Un haut niveau de résistance

à l'AZT et au 3TC entraîne une diminution de susceptibilité à l'ABC. Des mutations multiples de résistance aux analogues nucléosidiques peuvent réduire l'activité du TDF, qui conserve cependant souvent une certaine activité contre les souches virales résistantes aux analogues nucléosidiques. Il faut noter que deux des doubles associations d'INTI recommandées pour former la base des schémas thérapeutiques de deuxième intention (ddl/ABC et TDF/ABC) peuvent faciliter la survenue d'une mutation de type K65R, associée à une résistance aux ARV, responsable d'une résistance aux INTI (sauf à l'AZT). Enfin, l'association TDF/ddl doit être utilisée avec prudence, car elle entraîne à la fois une moins bonne réponse des CD4 que les autres associations d'INTI et l'apparition fréquente de problèmes de toxicité^{64 65 66}. En cas d'utilisation de cette association et pour limiter les risques, les doses de ddl devront être calculées en fonction du poids du patient^{67 68 69} (voir annexe 3).

En cas d'échec thérapeutique, certains experts recommandent aujourd'hui de continuer le 3TC car il pourrait permettre une diminution de la réplication virale et/ou avoir une activité antivirale résiduelle⁷⁰.

10.3. IP potentialisé/INNTI pour les patients en situation d'échec thérapeutique après un traitement de première intention associant trois INTI

Pour les patients n'ayant été exposés qu'aux INTI lors de l'utilisation du schéma thérapeutique de première intention, deux nouvelles classes d'ARV restent disponibles pour élaborer un schéma thérapeutique de deuxième intention. Il est recommandé d'utiliser en association un IP potentialisé avec un INNTI, et d'ajouter éventuellement du ddl et/ou du 3TC pour potentialiser l'association IP/INNTI. Plusieurs études ont suivi l'utilisation de cette association IP potentialisé/INNTI qui fait l'économie d'INTI. Dans un essai randomisé⁷¹, 31 patients recevant un traitement conventionnel associant deux INTI et du lopinavir (leur charge virale était inférieure à 80 copies/ml) ont soit continué ce traitement, soit sont passés à un traitement remplaçant les deux INTI par de la névirapine. Lors d'une évaluation faite 48 semaines plus tard, la suppression virale était conservée chez tous les patients. Dans un essai ouvert en un seul bras mené en Thaïlande⁷², 60 patients en situation d'échec après un traitement par des INTI ont reçu de l'IDV/r (800 mg/100 mg) deux fois par jour et de l'EFV (600 mg) une fois par jour. À la 49^{ème} et 96^{ème} semaine du nouveau traitement, 87 % et 69 % des patients présentaient respectivement une charge virale indétectable (inférieure à 50 copies/ml).

10.4. Les autres approches

Plusieurs groupes et plusieurs études^{73 74} sont en train d'évaluer des stratégies visant à simplifier et à améliorer à long terme les traitements de deuxième intention. La stratégie visant à utiliser une monothérapie par IP potentialisé après traitement initial par trois ARV est en cours d'évaluation chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement ; les résultats préliminaires semblent prometteurs. Cette stratégie rappelle beaucoup le traitement antituberculeux standard, qui comprend un traitement d'induction suivie d'un traitement de maintenance ; mais à la différence de ce dernier, le TAR ne se termine pas à un moment précis par la guérison du patient. Si ces résultats prometteurs se confirment, une approche par induction/maintenance pourrait devenir une stratégie importante pour traiter à long terme avec un schéma thérapeutique de deuxième intention et améliorer l'observance de ce traitement. Une telle approche mérite d'être davantage étudiée. D'autres études sont en train d'évaluer une approche consistant à donner un traitement de deuxième intention par deux IP potentialisés chez des patients en situation d'échec thérapeutique après la prise de deux INTI / un INNTI. Ces deux stratégies sont encore à l'étude et aucune d'entre elles ne saurait être recommandée actuellement.

Tableau 11. Recommandations détaillées pour passer à un schéma thérapeutique de deuxième intention chez l'adulte et l'adolescent

Schéma thérapeutique de première intention		Schéma thérapeutique de deuxième intention	
		Composante INTI	Composante IP ^a
Stratégie standard	AZT ou d4T + 3TC ^b + NVP ou EFV	ddl + ABC ; ou TDF + ABC ; ou TDF + 3TC (± AZT) ^c	IP/r ^d
	TDF + 3TC ^b + NVP ou EFV	ddl + ABC ; ou ddl + 3TC (± AZT) ^c	
	ABC + 3TC ^b + NVP ou EFV	ddl + 3TC (± AZT) ^c ; ou TDF + 3TC (± AZT) ^c	
Stratégie alternative	AZT ou d4T + 3TC ^b + TDF ou ABC	EFV ou NVP ± ddl	

- a Le NFV ne nécessite pas de réfrigération. Il peut être utilisé comme IP alternatif là où on ne dispose pas de chaîne du froid.
- b On estime que le 3TC et le FTC sont interchangeables en raison de leur structure voisine, de leurs propriétés pharmacologiques et de leur profil de résistance identique.
- c On peut envisager de conserver le 3TC dans les schémas thérapeutiques de deuxième intention pour potentiellement diminuer la capacité répliquative du virus, bénéficier de son activité antivirale résiduelle et maintenir une pression sur la mutation M184V, ce qui permet d'améliorer la sensibilité du virus à l'AZT et au TDF. L'AZT peut permettre de prévenir ou de retarder la survenue d'une mutation de type K65R.
- d Les données ne sont pas suffisantes pour détecter une différence parmi les IP potentialisés par le ritonavir dont on dispose actuellement (ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r et SQV/r). Le choix doit donc être basé sur les priorités individuelles des programmes (voir le texte principal). En l'absence de chaîne du froid, il est possible d'utiliser le NFV pour la composante IP, mais on estime qu'il est moins efficace qu'un IP potentialisé par le ritonavir.

11. CONSIDÉRATIONS CONCERNANT LA FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER OU ENCEINTE

Comme principe de base pour le traitement d'une femme enceinte ou en âge de procréer, on partira de décisions thérapeutiques exclusivement basées sur le fait que cette femme a besoin d'un TAR et sur son éligibilité pour ce traitement, comme cela a été décrit dans le chapitre 5 [A-III]. La grossesse ou l'allaitement posent des questions particulières concernant la toxicité pour la mère et l'enfant, le choix de l'ARV et la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME). Ces problèmes doivent être gérés dans l'objectif d'assurer un traitement optimal afin de préserver la santé de la mère. Pour ce sous-groupe de patientes, le schéma thérapeutique de première intention recommandé par l'OMS associe deux INTI venant renforcer une base de névirapine. Un schéma thérapeutique basé sur de l'EFV est adapté aux femmes ayant accès à un mode de contraception fiable de façon régulière ; idem pour les femmes enceintes après le premier trimestre de grossesse, à condition qu'elles aient accès de façon régulière à un mode de contraception fiable après l'accouchement.

11.1. Femme en âge de procréer

Chez la femme en âge de procréer, le choix du TAR doit tenir compte du risque d'administration des ARV en début de premier trimestre de grossesse (avant que cette grossesse ne soit reconnue), soit au cours de la période essentielle de formation des organes fœtaux. A ce sujet, l'EFV est l'ARV qui nourrit le plus de préoccupations. Des anomalies du SNC ont été détectées chez des bébés singes ayant été exposés à ce médicament *in utero* et à des doses thérapeutiques habituelles, et chez quatre nourrissons humains ayant été exposés au cours du premier trimestre de grossesse à un schéma thérapeutique contenant de l'EFV^{75 76 77}. En raison de son risque tératogène, l'EFV doit donc être évité chez la femme en âge de procréer qui ne reçoit pas une contraception adéquate [A-III]. Une femme sous TAR qui ne souhaite pas être enceinte doit pouvoir disposer de méthodes de contraception efficaces et appropriées qui diminuent la probabilité de grossesse non désirée. Quand une contraception efficace peut être garantie, l'EFV demeure une option viable pour la composante INNTI d'un schéma thérapeutique.

11.1.1. Interactions entre le TAR et les contraceptifs hormonaux

Les médicaments qui modifient l'activité des enzymes microsomaux hépatiques peuvent augmenter le métabolisme de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone contenus dans les contraceptifs oraux, diminuant le taux sanguin de ces hormones et donc l'efficacité de ces contraceptifs. Les IP, et à un moindre degré les INNTI, peuvent modifier le système enzymatique du cytochrome 450. Les données concernant les interactions entre contraceptifs oraux et ARV sont limitées. On a observé une diminution des taux d'éthinylestradiol chez les femmes recevant de façon concomitante de la NVP, du RTV, du NFV, du LPV/r ou du SQV/r^{78 79}. Le taux d'éthinylestradiol est légèrement augmenté par l'ATV et l'IDV, diminué par le RTV, légèrement augmenté par l'utilisation concomitante d'EFV. Toutefois, les interactions pharmacocinétiques entre l'EFV et les contraceptifs oraux ne sont pas entièrement connues et l'exposition à l'EFV au cours du premier trimestre de grossesse doit être évitée. Par conséquent, il est recommandé qu'une femme recevant de l'EFV utilise une méthode mécanique de contraception fiable en plus d'une contraception orale, ou à la place de celle-ci [A-III]. Le préservatif protégeant des maladies sexuellement transmissibles et de la surinfection par le VIH, son utilisation est recommandée chez toutes les femmes, qu'elles emploient ou non une contraception hormonale. Afin d'éviter toute grossesse, une femme recevant des ARV de la classe IP ou INNTI doit utiliser une méthode contraceptive supplémentaire ou alternative (utilisation régulière de préservatifs). On ne sait pas si l'efficacité des contraceptifs injectables telle que l'acétate de médroxyprogestérone, qui entraînent une augmentation de la concentration hormonale dans le sang plus élevée que les contraceptifs oraux, serait compromise par les ARV. Une étude est en cours pour évaluer les interactions pharmacocinétiques entre l'acétate de médroxyprogestérone et des schémas thérapeutiques contenant de la NVP, de l'EFV ou du NFV sur une

période de 12 semaines. Les données préliminaires ne montrent pas de différence significative entre les taux d'ARV de base et ceux mesurés au cours d'évaluations faites toutes les quatre semaines. Et il n'a été observé aucune ovulation pendant ces 12 semaines étudiées, ce qui suggère que l'efficacité contraceptive est bien conservée.

11.2. Femme enceinte

11.2.1. Commencer un TAR chez la femme enceinte

Les recommandations en matière de TAR pour la femme enceinte suivent les mêmes critères d'éligibilité que ceux concernant tout adulte : le TAR doit être commencé chez les femmes enceintes ayant un stade clinique 3 ou 4 (stade clinique OMS) et chez celles ayant un stade clinique 1 ou 2 (stade clinique OMS) et un nombre de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ [A-IV]. Il est aussi recommandé de commencer un TAR chez toute femme enceinte présentant un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ et un stade clinique 3 (stade clinique OMS). On ne connaît pas le moment optimal pour commencer un TAR lorsque le nombre de CD4 se situe entre 200 et 350 cellules/mm³. Cette recommandation apporte des avantages supplémentaires en termes de PTME ainsi qu'aux femmes qui reçoivent de la NVP en dose unique dans le cadre de la PTME. Les données sont de plus en plus nombreuses à suggérer que la suppression virale pourrait être compromise par un schéma thérapeutique à base d'INNTI commencé dans les six mois suivant la prise d'une dose unique de NVP (voir chapitre 11.2.5) ; il est probable que les femmes dont le nombre de CD4 se situe entre 200 et 350 cellules/mm³ devront commencer un traitement dans l'année suivant leur accouchement. Certains experts conseillent d'envisager un début de TAR chez les femmes enceintes présentant un stade 1 ou 2 et un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³, notamment si celui-ci est proche de 200 cellules/mm³ [C-IV].

Afin de diminuer son potentiel tératogène, il pourrait être souhaitable de commencer un TAR après le premier trimestre de grossesse. Mais dans ces circonstances, les avantages de l'instauration précoce d'un traitement l'emportent sur les risques potentiels encourus par le fœtus ; on commencera le traitement dès que possible [A-IV]. Une fois commencé, le TAR devra être poursuivi après l'accouchement.

11.2.2. Choix des ARV de première intention pour la femme enceinte

On ne dispose que de données limitées quant à l'innocuité du TAR chez la femme enceinte et son nourrisson. Chez la femme enceinte, le choix des ARV est complexe et demande de mettre en balance les différents facteurs jouant sur les risques et les bénéfices. Ces facteurs sont notamment :

- quel est le traitement recommandé pour la santé de la femme en question ;
- quels sont les effets connus et inconnus de ces médicaments sur la femme enceinte et son nourrisson (notamment leur toxicité et leur effet tératogène), ainsi que les effets potentiels à long terme de l'exposition *in utero* de l'enfant ;
- l'efficacité pour la PTME (voir les recommandations de l'OMS pour la PTME).

11.2.3. Choix de la base d'INTI

LAZT et le 3TC sont les ARV avec lesquels on a acquis le plus d'expérience chez les femmes enceintes. Disponibles, ils sont les INTI à privilégier pour ces femmes [A-1]. Les INTI à utiliser en alternative en cas de grossesse sont l'ABC, le d4T et le ddl. La combinaison d4T/ddl doit cependant être évitée au cours de la grossesse et ne doit être utilisée qu'en l'absence de toute autre alternative. Ceci est particulièrement important en raison du risque accru d'acidose lactique que cette association présente chez la femme enceinte. Si on ne dispose pas de données concernant l'utilisation du FTC au cours de la grossesse, les

données se rapportant à l'utilisation des autres INTI suggèrent que le FTC peut être pris à doses standard. Celles sur l'emploi du TDF pendant la grossesse demeurent insuffisantes. Des études chez des bébés singe exposés *in utero* au TDF n'ont pas montré de graves anomalies congénitales mais une réduction de la croissance fœtale et une réduction de la porosité de l'os du fœtus dans les deux mois suivant le début du traitement maternel⁸⁰. Une déminéralisation osseuse a par ailleurs été retrouvée chez certains enfants infectés par le VIH recevant de façon chronique un traitement à base de TDF⁸¹. On ne connaît pas les répercussions cliniques de ces résultats chez l'enfant exposé *in utero* au TDF. Du fait du manque de données sur son utilisation chez la femme pendant la grossesse et des interrogations quant à son effet potentiel sur l'os fœtal, ce n'est qu'en l'absence d'autres alternatives ou en cas de contre-indications à ces alternatives que le TDF peut alors entrer dans la composition d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte **[C-IV]**. Pour la femme sous traitement qui reçoit du TDF et chez qui on diagnostique une grossesse, le même traitement pourra être poursuivi ; on pourra également substituer le TDF par de l'AZT au cours de la grossesse **[C-IV]**. De plus, les risques théoriques de toxicité pour le nourrisson sont moins importants que les bénéfices obtenus pour la mère par la poursuite d'un traitement contenant du TDF, dans les cas où elle reçoit cet ARV suite à des problèmes de toxicité ou de résistance liés aux autres INTI, ou s'il fait partie d'un schéma thérapeutique de deuxième intention.

11.2.4. Choix de l'INNTI

La NVP se présente comme l'INNTI à privilégier au cours de la grossesse, du fait de l'expérience clinique considérable accumulée sur son utilisation chez la femme enceinte et de son efficacité prouvée pour réduire la TME **[A-I]**. Bien que rares, les problèmes de toxicité hépatique et le rash sévère associés à l'utilisation de la NVP existent plus fréquemment chez la femme que chez l'homme, et plus encore chez la femme n'ayant jamais reçu d'ARV et dont les CD4 sont élevés (supérieurs à 250 cellules/mm³)^{82 83 84}. On en a fait état chez la femme enceinte, sans qu'on sache pour autant si la grossesse prédispose à la survenue de ce type de problèmes de toxicité^{85 86}. Etant donné que le TAR est recommandé pour les femmes enceintes qui présentent un stade 3 (stade clinique de l'OMS) et un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³, le recours à la NVP pour les femmes dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³ fait l'objet d'une préoccupation majeure (voir chapitre 11.2.5). Le tableau 12 présente les méthodes de traitement de la femme enceinte dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³.

Du fait de son effet tératogène potentiel, il faut éviter toute grossesse chez la femme recevant un traitement basé sur l'EFV. Cet ARV sera utilisé au cours du premier trimestre de grossesse que si les bénéfices potentiels de son utilisation sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus, par exemple en l'absence d'autres options de traitement pour la patiente **[C-IV]**. Quand une femme sous traitement contenant de l'EFV devient enceinte et que cette grossesse est diagnostiquée au cours du premier trimestre, l'EFV doit être arrêté et remplacé par un autre ARV. Chez la femme dont le nombre de CD4 est élevé, on peut substituer l'EFV par de la NVP ; un suivi rapproché sera alors assuré en raison des problèmes de toxicité hépatique symptomatique liés à la NVP, observés principalement chez les patients n'ayant jamais reçu d'ARV qui commençaient un TAR à base de NVP. On peut aussi passer à un schéma thérapeutique à base d'IP ou associant trois INTI. Quand la grossesse n'est reconnue qu'au deuxième ou troisième trimestre, l'administration d'EFV peut être poursuivie car la période à haut risque est déjà terminée⁸⁷. Il faut parler avec la patiente des risques encourus par le fœtus suite à son exposition à l'EFV, et une contraception adéquate devra être assurée après la grossesse.

11.2.5. Traitement à base de NVP chez la femme dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³ : remarques supplémentaires

La NVP se présente comme l'INNTI à privilégier pour le traitement initial de ces femmes, car nombreuses sont celles en âge de procréer. À moins qu'elles n'utilisent une méthode de contraception efficace, il

n'est pas recommandé d'utiliser l'EFV au cours du premier trimestre de grossesse en raison de son effet tératogène potentiel. Les problèmes de toxicité hépatique sévère (rarement fatals) associés au traitement chronique par la NVP sont plus fréquents chez la femme, survenant le plus souvent au cours des six à douze premières semaines de traitement. Ces problèmes de toxicité hépatique sont probablement imputables en partie à un phénomène d'origine immunitaire car leur fréquence augmente quand le nombre de CD4 est élevé (nombre de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ chez la femme et à 400 cellules/mm³ chez l'homme)^{88 89 90 91}. Une analyse de plusieurs études menées aux États-Unis a révélé qu'un problème de toxicité hépatique symptomatique survient chez 1 à 2 % des femmes recevant un traitement à base de NVP et ayant un nombre de CD4 en dessous de 250 cellules/mm³, ceci sans qu'aucun cas de décès lié à ces problèmes n'ait été rapporté^{89 91}. Chez les femmes ayant un nombre de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³, on retrouvait un problème de toxicité symptomatique dans 10 à 11 % des cas, avec un taux de létalité de 0,7 %. Aux États-Unis, la notice qui accompagne la NVP indique qu'à moins que les bénéfices soient nettement supérieurs aux risques, on ne doit pas commencer un traitement avec de la NVP chez une femme dont le nombre de CD4 est supérieur à 250 cellules/mm³ ou chez un homme dont le nombre de CD4 est supérieur à 400 cellules/mm³.

Des études menées dans certaines (mais pas toutes) situation de ressources limitées suggèrent que le risque de toxicité hépatique associé à l'utilisation de la NVP est moins important que dans les pays développés, et n'ont pas retrouvé d'association de ce problème avec le nombre de CD4. Ces études font état d'une élévation des enzymes hépatiques de grade 3 ou 4 chez 4 à 6 % des femmes présentant une variété de nombre de CD4^{92 93 94 95 96 97}. Dans une étude menée en Afrique du Sud, on a retrouvé en revanche des taux plus élevés de toxicité hépatique chez les femmes dont le nombre de CD4 était supérieur à 200 cellules/mm³ lors de l'inclusion (398 cellules/mm³ en moyenne)⁹⁸. Le nombre de cas rapportés demeure relativement bas ; il est nécessaire d'obtenir davantage de données dans différents types de population avant de pouvoir conclure sur la question.

Ceci pose un problème pour le traitement des femmes dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³ et chez qui le traitement est recommandé en cas de stade 3 (stade clinique de l'OMS). Le risque d'hépatite mortelle lié à l'utilisation de la NVP chez les femmes ayant un nombre de CD4 situé dans cet intervalle est mal connu, les données présentées n'ayant porté que sur environ 200 femmes de pays développés dont le nombre de CD4 se situait entre 250 et 399 cellules/mm³. Le taux d'hépatite mortelle était de 0,4 % chez celles dont le nombre de CD4 se situait dans cet intervalle, alors qu'il était plus élevé (1,1 %) chez les femmes ayant un nombre de CD4 supérieur à 400 cellules/mm³. Parmi les cas publiés rapportant des données relatives à la numération des CD4, la majorité des femmes (mais non la totalité) ayant présenté une hépatite symptomatique ou mortelle avait un nombre de CD4 supérieur à 350 cellules/mm³. Il est probable que les femmes ayant un nombre de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ présentent un gradient de risque de toxicité, le risque le plus élevé étant retrouvé chez celles dont le statut immunitaire est normal, comme on a pu l'observer chez les femmes qui ne sont pas infectées par le VIH et qui ont reçu de la NVP en prophylaxie post-exposition^{99 100}. On ne dispose donc pas de données permettant de déterminer l'importance du risque d'hépatite symptomatique ou mortelle chez la femme dont le nombre de CD4 est situé entre 250 et 350 cellules/mm³.

Chez la femme ayant un nombre de CD4 situé entre 250 et 350 cellules/mm³, les différentes approches concernant le traitement sont les suivantes : traiter avec de la NVP et surveiller de façon rapprochée pendant les 12 premières semaines de traitement, les bénéfices pouvant être supérieurs aux risques encourus ; traitement à base d'EFV en s'assurant qu'une contraception efficace est utilisée (même si une étude récente portant sur 548 femmes recevant de l'EFV en Côte d'Ivoire a montré une incidence annuelle de grossesse de 2,6 %, en dépit d'un conseil apporté en matière de contraception hormonale et de l'utilisation de ces méthode)¹⁰¹ ; traitement associant trois INTI ; report du traitement tant que les

CD4 ne sont pas passés en dessous de 250 cellules/mm³; commencer un traitement à base d'IP [C-IV]. Chacune de ces approches a ses avantages et ses inconvénients (tableau 11), et rien ne permet de préférer pour l'heure une approche à une autre. Il y a un besoin urgent de recueillir de meilleures données sur la toxicité de la NVP chez la femme et de mener des recherches dans ce secteur.

Si l'on commence un traitement à base de NVP chez une femme dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³, il est recommandé de faire un suivi rapproché tout au long des 12 premières semaines. Ce suivi comprendra : informer la patiente sur les symptômes à guetter qui devront la conduire à revenir consulter (ex. : les rashes, la fièvre, les douleurs abdominales) ; rapprocher les visites de suivi au cours des premières semaines de traitement (ex : toutes les deux semaines) ; faire une évaluation des enzymes hépatiques avant traitement et un suivi rapproché de ce paramètre au cours des 12 premières semaines (ex : avant traitement et à la 2^{ème}, 4^{ème}, 8^{ème} et 12^{ème} semaine, puis selon les symptômes). Si aucune autre cause n'est envisagée, il faut arrêter de façon définitive la NVP en cas d'élévation des enzymes hépatiques atteignant ou dépassant un grade 3 (TGP et/ou TGO dépassant 5,1 fois la valeur supérieure de la normale sans autre explication). Il faut arrêter immédiatement la NVP en cas de survenue de symptômes suggérant une toxicité hépatique et en cas de rash. Dans ce cas, il est important de ne pas attendre le résultat du test des enzymes hépatiques pour arrêter le traitement.

Tableau 12. Approches concernant le traitement initial des femmes dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³

Approche	Avantages	Inconvénients
Commencer un traitement à base de NVP avec suivi rapproché tout au long des 12 premières semaines	<ul style="list-style-type: none"> Préserve les IP pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention Est en accord avec les recommandations standard 	<ul style="list-style-type: none"> Risque potentiel élevé de toxicité hépatique sévère (dont l'importance est inconnue)
Commencer un traitement à base d'EFV en s'assurant qu'une contraception efficace est utilisée	<ul style="list-style-type: none"> Préserve les IP pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention Est en accord avec les recommandations standard Risque de toxicité hépatique moins élevé 	<ul style="list-style-type: none"> Risque tératogène potentiel en cas de grossesse
Commencer un traitement associant trois INTI*	<ul style="list-style-type: none"> Préserve les IP pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention Risque de toxicité hépatique moins élevé 	<ul style="list-style-type: none"> Des études suggèrent une efficacité moindre que celle des schémas thérapeutiques à base d'INNTI Innocuité du TDF non confirmée en cas de grossesse
Report du traitement tant que les CD4 ne sont pas passés en dessous de 250 cellules/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Aucun risque de toxicité hépatique en l'absence de prise d'ARV 	<ul style="list-style-type: none"> Risque de progression de la maladie, notamment en cas de symptômes
Commencer un traitement à base d'IP	<ul style="list-style-type: none"> Moins de risque de toxicité hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> Il n'existe pas d'option de traitement de deuxième intention

* AZT/3TC/ABC ou AZT/3TC/TDF

11.2.6. Choix de l'IP en cas de TAR de deuxième intention au cours de la grossesse

Les inhibiteurs de protéase avec lesquels on possède le plus d'expérience en cours de grossesse et sur lesquels on possède le plus de données de toxicité sont le SQV/r et le NFV. Il a été démontré que des doses standard de NFV (1 250 mg deux fois par jour) permettent d'obtenir chez la femme enceinte des taux médicamenteux acceptables. En revanche, un certain nombre d'études suggèrent que les taux de NFV varient fortement au cours de la grossesse. Des données suggèrent que les taux médicamenteux obtenus lors de l'utilisation du LPV/r sous forme de capsule chez la femme enceinte seraient moins élevés au cours du troisième trimestre de grossesse qu'après l'accouchement¹⁰²; une autre étude a cependant montré des taux plasmatiques adéquats chez la majorité des femmes prenant des doses standard¹⁰³. Aujourd'hui, une étude évalue s'il est nécessaire d'augmenter les doses en fin de grossesse (soit la prise de quatre capsules par jour au lieu de trois). On ne dispose d'aucune donnée sur les taux médicamenteux obtenus avec le LPV/r sous forme de comprimés résistants à la chaleur; en attendant que ces données soient disponibles, on peut donner les comprimés de cette forme galénique à dose standard. Les taux médicamenteux d'IDV sont plus faibles au cours de la grossesse qu'au cours de la période post-partum; quelques données suggèrent que l'IDV potentialisé par de faibles doses de ritonavir permet d'obtenir des taux adéquats. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de l'ATV/r et du FPV/r chez la femme enceinte; en attendant que des données soient disponibles, il ne faut employer ces IP qu'en l'absence de toute autre alternative.

11.2.7. Impact de l'exposition antérieure à des ARV utilisés dans le cadre de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH

Un grand nombre de femmes peut avoir déjà reçu des ARV pour la PTME avant d'avoir besoin d'un TAR pour leur propre santé. Une mutation en un seul point est associée au développement de résistances à certains ARV (dont la NVP et le 3TC); l'exposition antérieure à ce type d'ARV faisant partie de schémas prophylactiques de PTME qui ne permettent pas une suppression virale complète pourrait alors avoir un impact négatif sur le traitement ultérieur de la mère. Ceci se retrouve particulièrement avec l'utilisation de la NVP en dose unique: des souches virales présentant une mutation associée à la résistance à la NVP ont été détectées dans le plasma et le lait maternel des femmes ayant reçu une dose unique de NVP dans le cadre de la PTME; ce type de mutation peut être associé à une résistance croisée avec les autres INNTI^{104 105}. Une résistance à la NVP peut aussi se développer chez les femmes qui reçoivent des ARV pendant la grossesse et au cours de l'accouchement, et qui ont une répllication virale détectable au moment de l'administration de NVP en dose unique^{106 107}. Les facteurs associés au développement de résistance à la NVP suite à l'administration d'une dose unique sont les suivants: une charge virale maternelle élevée et un nombre de CD4 bas; certains sous-types de virus (taux plus élevés pour les sous-types D et C que pour le sous-type A); le nombre de doses prises par la mère lors des précédentes grossesses; le compartiment corporel (taux plus élevés dans le lait maternel que dans le plasma)^{105 108 109}. Avec des tests standard, la fréquence de détection des mutations de résistances apparaît plus élevée à proximité de la prise de NVP et diminue au cours du temps; ces mutations pourraient néanmoins persister de façon prolongée à des niveaux très faibles chez certaines femmes^{110 111}. Certaines données suggèrent que l'incidence de ce type de résistance suite à la prise de NVP en dose unique diminuerait avec l'administration d'autres ARV au moment de l'accouchement et au cours d'une courte période au cours du post-partum^{112 113}. Le schéma prophylactique optimal d'ARV et la durée de son administration ne sont cependant pas encore connus. Des données indiquent que la NVP se trouve encore à un taux détectable jusqu'à 21 jours après sa prise en dose unique¹¹⁴.

La survenue de résistance au 3TC est également associée à une mutation unique. Dans une étude menée en France chez des femmes enceintes recevant du 3TC en plus de l'AZT à partir de 32 semaines de grossesse, une résistance au 3TC de type M184V était observée chez 39% d'entre elles six semaines après l'accouchement¹¹⁵; au cours de l'étude PETRA, une résistance au 3TC a également été détectée

une semaine après l'accouchement chez 12% des femmes qui avaient reçu quatre semaines durant de l'AZT/3TC afin de prévenir la TME¹¹⁶. En revanche, une semaine après l'administration d'AZT/3TC au moment même de l'accouchement, aucune résistance à l'AZT ou au 3TC n'avait été observée¹¹⁷.

Les conséquences cliniques de la sélection de ces mutations associées à des résistances en termes de réponse au futur traitement ne sont pas connues. Une étude menée en Thaïlande suggère que l'inhibition maximale de la réplication virale pourrait être diminuée chez les femmes ayant reçu une dose unique de NVP et commençant ensuite un TAR basé sur la NVP ; on n'a cependant pas retrouvé de différence de réponses clinique et immunologique entre ces femmes et celles qui n'avaient pas été exposées à de la NVP en dose unique¹¹⁸. Il est possible que la durée entre la prise de NVP en dose unique et le début du TAR à base d'INNTI joue un rôle important : le niveau d'inhibition maximale de la réplication virale obtenu pourrait être moins important si le TAR est commencé dans les six mois suivant l'exposition à la NVP en dose unique, alors que la réponse au traitement paraît être identique chez les femmes ayant commencé le TAR entre six mois et dix huit mois après l'exposition à la NVP en dose unique et chez celles qui n'y ont jamais été exposées¹¹⁹. Des études sont en cours (et d'autres prévues) pour déterminer si la prise de NVP en dose unique compromet ou non le TAR ultérieur conçu avec des schémas thérapeutiques à base d'INNTI. Il est important que des études menées de façon appropriée répondent à cette question opérationnelle capitale.

En attendant de disposer des données qui permettront de statuer sur ce point, il faut considérer toute femme ayant reçu auparavant une prophylaxie par NVP en dose unique dans le cadre de la prévention de la TME comme éligible pour des schémas thérapeutiques à base d'INNTI ; cette femme ne devra pas être privée de l'accès à un traitement capable de la maintenir en vie. En se basant sur les données actuellement disponibles, un traitement associant trois INTI, s'il est disponible, peut être considéré comme une alternative au traitement à base d'INNTI chez une femme devant commencer un TAR dans les six mois suivant l'exposition à de la NVP en dose unique **[B-IV]**. Dans cette situation, un schéma thérapeutique initial à base d'IP peut aussi être considéré comme une option, mais il faut savoir que son utilisation compromet les options de traitement de deuxième intention **[C-IV]**. Chez une femme commençant un traitement plus de six mois après l'exposition à de la NVP en dose unique, il est recommandé d'utiliser un schéma thérapeutique à base d'INNTI **[A-III]**.

Le risque de résistance aux ARV est fortement associé à la charge virale plasmatique et au nombre de CD4 de la mère au moment de l'exposition. Par conséquent, les femmes qui risquent de développer le plus une résistance à la NVP suite à l'exposition à de la NVP en dose unique sont celles dont la maladie est à un stade avancé et pour lesquelles il est recommandé de commencer un traitement standard associant trois ARV. L'une des meilleures façons de prévenir le développement de résistance à la NVP est donc d'évaluer le besoin en traitement ARV pour toutes les femmes enceintes, si possible par une numération des CD4, et de commencer un traitement standard optimal chez celles qui en ont besoin.

11.2.8. Les femmes et l'allaitement

En situation de ressources limitées, l'allaitement maternel demeure le plus souvent l'option la plus acceptable, praticable, financièrement abordable, sûre et durable pour aider à nourrir de façon adéquate les nourrissons exposés au VIH. L'allaitement maternel est cependant une voie importante de transmission du VIH après la naissance. Il y a un besoin urgent de mettre au point des interventions permettant de réduire ou d'éliminer ce risque tout en assurant au nourrisson une alimentation adéquate et sûre. Il est recommandé de commencer dans la période post-partum un TAR chez toute femme allaitant et présentant les critères de l'OMS requérant sa mise sous traitement pour sa propre santé. Ce groupe de femmes infectées par le VIH et symptomatiques, à la charge virale élevée et au système immunitaire compromis, est probablement celui qui présente le risque le plus élevé de transmission du VIH au nourrisson par le lait maternel.

12. CONSIDÉRATIONS CONCERNANT LES PATIENTS ATTEINTS DE TUBERCULOSE

La tuberculose correspond à un point d'entrée majeur dans les programmes de soins du VIH, notamment en situation de ressources limitées. Elle est aussi une infection opportuniste fréquente chez les personnes dont la séropositivité est déjà connue, notamment en situation de ressources limitées. Les personnes infectées par le VIH et qui présentent une tuberculose ont souvent besoin de TAR. L'OMS recommande de fournir un TAR aux patients présentant une tuberculose extrapulmonaire (stade 4) ou une tuberculose pulmonaire (stade 3), à moins que le nombre de leurs CD4 ne soit supérieur à 350 cellules/mm³. Le TAR diminue à la fois le taux de décès, l'incidence et les récurrences de la tuberculose^{120 121}.

Chez les patients recevant déjà un traitement antituberculeux, le traitement ARV doit être étudié avec attention car différents facteurs compliquent la prise en charge conjointe du VIH et de la tuberculose : des interactions médicamenteuses entre la rifampicine et les ARV de la classe des IP et de la classe des INNTI ; le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) ; une grande quantité de médicaments à prendre ; des problèmes de toxicité qui se recourent ; des problèmes d'observance du traitement¹²². Le patient peut présenter une tuberculose active au moment de commencer un TAR ou pendant qu'il reçoit un traitement de première ou de deuxième intention. Pour tout patient, le traitement d'une tuberculose active reste une priorité. Dans la perspective d'une offre de services intégrés, il est primordial d'assurer la synergie des programmes de prise en charge de la tuberculose avec ceux en charge du VIH¹²³.

12.1. Quel est le moment opportun pour commencer un TAR de première intention chez un patient présentant une tuberculose active ?

Chez un patient présentant une tuberculose active et chez qui la mise sous TAR est jugée nécessaire suite à un diagnostic d'infection par le VIH, la priorité demeure le traitement antituberculeux (en respectant la politique et les directives nationales en matière de traitement antituberculeux). Le moment idéal pour commencer un TAR n'est pas connu. Chez les patients atteints de tuberculose, le taux de décès est élevé au cours des deux premiers mois de traitement antituberculeux, notamment dans les régions à forte prévalence de l'infection à VIH¹²⁴. Ceci laisse à penser que le TAR doit être initié rapidement. Néanmoins, les complications induites par la quantité de comprimés à prendre, les interactions médicamenteuses, les problèmes de toxicité et l'IRIS suggèrent au contraire qu'il vaut mieux retarder son démarrage.

Chez les patients dont le nombre de CD4 est inférieur à 200 cellules/mm³, et dans l'attente des résultats des études en cours, l'OMS recommande de commencer un TAR deux à huit semaines après le début du traitement antituberculeux, et après stabilisation du patient **[A-III]**. Cette recommandation (temporaire) vise à encourager la mise sous traitement accélérée des patients à risque de mortalité élevé. Chez les patients dont le nombre de CD4 est supérieur à 200 cellules/mm³, on peut attendre la fin du traitement antituberculeux initial intensif avant de commencer le TAR, ce qui simplifie la gestion du traitement antituberculeux et permet de ne pas être confronté aux problèmes énumérés ci-dessus **[A-III]**. Il est possible d'attendre la fin du traitement antituberculeux (schéma court) avant de démarrer le TAR chez les patients dont le nombre de CD4 est supérieur à 350 cellules/mm³, puis de procéder à une nouvelle évaluation de leur éligibilité au TAR ainsi qu'à une évaluation de la réponse au traitement antituberculeux et du nombre de CD4 (si le test est disponible).

Quand le test de numération des CD4 n'est pas disponible, l'OMS recommande de commencer le TAR quatre à huit semaines après le début du traitement antituberculeux, quand l'état du patient est stabilisé sous traitement. Chez certains patients présentant une tuberculose pulmonaire non compliquée et répondant favorablement au traitement antituberculeux, on peut attendre la fin de la phase intensive initiale du traitement antituberculeux pour commencer le TAR. Dans certains cas de tuberculose extrapulmonaire (tuberculose ganglionnaire ou tuberculose pleurale non compliquée), il est également possible d'attendre avant de commencer le TAR quand le patient répond favorablement au traitement antituberculeux (tableau 13) **[A-IV]**.

Tableau 13. Démarrage du TAR de première intention en fonction du début du traitement antituberculeux

Nombre de CD4	Recommandations en matière de TAR	Moment où commencer le TAR en fonction du début du traitement antituberculeux
CD4 < 200 cellules/mm ³	TAR recommandé ^a	Après deux à huit semaines ^b
CD4 entre 200 et 350 cellules/mm ³	TAR recommandé	Après huit semaines
CD4 > 350 cellules/mm ³	Attendre avant de commencer le TAR ^c	Faire une nouvelle évaluation du patient après huit semaines et à la fin du traitement antituberculeux
Test indisponible	TAR recommandé ^d	Après deux à huit semaines

- a Le schéma thérapeutique de première intention privilégié est à base d'EFV. Les alternatives sont les schémas thérapeutiques de première intention à base de NVP et ceux associant trois INTI (à base de TDF ou d'ABC). Dans le cas de l'utilisation d'un schéma thérapeutique contenant de la NVP, il faut contrôler les TGP 4, 8 et 12 semaines après le début du traitement ; par la suite, la gestion du traitement doit se faire en fonction des symptômes.
- b Il faut commencer le TAR dès que le traitement antituberculeux est bien toléré, notamment chez les patients présentant une immunosuppression sévère.
- c Il faut commencer le TAR en cas de pathologie (autre que la tuberculose) définissant un stade 3 ou un stade 4.
- d On peut envisager de retarder le démarrage du TAR dans les cas de tuberculose extrapulmonaire répondant habituellement bien au traitement antituberculeux (c'est-à-dire tuberculose ganglionnaire ou tuberculose avec épanchement pleural non compliqué).

12.2. Par quel traitement commencer ?

TAR recommandé chez un patient présentant une tuberculose active

Le schéma thérapeutique de première intention recommandé est composé de deux INTI et d'un INNTI. Les interactions entre les médicaments antituberculeux et la base d'INTI sont rares et aucun changement spécifique n'est recommandé. Quant à la classe des INNTI, elle pose problème car les taux d'INNTI sont diminués en cas de prise de rifampicine. On dispose cependant de plus en plus de données positives sur l'utilisation de schémas thérapeutiques de première intention contenant un INNTI chez des patients recevant un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine. L'EFV y est l'option privilégiée, les interactions avec la rifampicine étant alors moins difficiles à gérer ; son utilisation est toutefois limitée par des restrictions d'emploi chez la femme enceinte ou en âge de procréer. L'alternative d'INNTI est la NVP, mais celle-ci est associée à un risque de toxicité hépatique, notamment chez les personnes dont le nombre de CD4 est élevé ou n'est pas connu¹²⁵. L'utilisation d'un schéma thérapeutique associant trois INTI est une option supplémentaire de TAR de première intention¹²⁶ chez les patients tuberculeux infectés par le VIH-2. En cas d'infection par le VIH-2, on peut encore envisager d'utiliser un schéma thérapeutique à base d'IP, lequel a cependant pour inconvénient de compromettre les options de traitement de deuxième intention.

Deux INTI + efavirenz

Le taux d'EFV est diminué lors de la prise de rifampicine, problème qui peut être résolu en augmentant les doses de 600 mg à 800 mg par jour. Chez les patients recevant à la fois de l'EFV et de la rifampicine mais pesant moins de 60 kg, des données en voie de publication montrent qu'il n'est pas utile d'augmenter les doses d'EFV à 800 mg par jour^{127 128 129 130 131}. Dans l'attente de données portant sur les individus de 60 kg et plus, l'OMS recommande d'utiliser l'EFV à dose standard (600 mg) **[A-II]**. Du fait des problèmes liés à son effet tératogène, l'EFV ne doit pas être utilisé chez la femme pouvant devenir enceinte en l'absence de contraception ou chez la femme enceinte au cours du premier trimestre de grossesse **[A-III]**.

Deux INTI + névirapine

Le taux de NVP est également diminué lors de la prise de rifampicine. Mais du fait de l'index thérapeutique élevé de la NVP et du résultat d'études récentes menées en Afrique du Sud et en Thaïlande montrant que les patients recevant les deux médicaments ensemble ont de bons résultats à court terme et souffrent peu d'effets secondaires, il est recommandé de donner des doses standard de NVP **[B-II]**^{132 133 134 135 136}. Il serait cependant souhaitable de conduire davantage de recherche sur le sujet, car indépendamment des problèmes d'interactions avec la rifampicine, le taux de NVP varie beaucoup d'un patient infecté par le VIH à l'autre. Du fait des problèmes de toxicité, il est recommandé de faire un suivi clinique et biologique (dosage des enzymes hépatiques) à 4, 8 et 12 semaines après le début du traitement chez tous les patients recevant de la NVP conjointement à de la rifampicine.

Les femmes dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³ constituent un groupe au risque plus élevé de présenter une hépatite symptomatique, voire fatale. Dans cette population, on ne sait pas si un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine augmente le risque de toxicité hépatique de la NVP. Chez une femme sous traitement antituberculeux contenant de la rifampicine, dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³ et nécessitant un TAR, il ne faut par conséquent utiliser un schéma thérapeutique contenant de la NVP que lorsque la vie de la patiente est en jeu ou en l'absence de toute autre alternative, et ce dans l'attente de disposer de données supplémentaires.

Schémas thérapeutiques associant trois INTI

Les associations de trois INTI sont considérées comme une alternative possible de schéma thérapeutique chez les patients recevant un traitement antituberculeux. Deux schémas thérapeutiques associant trois INTI peuvent être utilisés sans danger en même temps que la rifampicine : AZT + 3TC + ABC et AZT + 3TC + TDF. De plus, chacun de ces deux schémas peut être utilisé lorsque le nombre de CD4 est élevé (situation où le risque de toxicité associé à l'utilisation de la NVP est augmenté) ou dans certains cas particuliers (hépatite due à une infection par le virus de l'hépatite B ou infection par le VIH-2). Une femme enceinte peut recevoir sans danger un schéma thérapeutique associant l'AZT, le 3TC et l'ABC, dont les composants n'entraînent pas d'interaction médicamenteuse avec la rifampicine. Des réserves existent toutefois au regard des schémas thérapeutiques associant trois INTI, pointant le fait qu'ils seraient moins efficaces que les schémas classiques, que les données sont limitées quant à leur utilisation chez les patients atteints de tuberculose, et que des problèmes de réaction d'hypersensibilité sont associés à leur utilisation. L'association AZT, 3TC et TDF n'a pas ou très peu d'interaction avec la rifampicine, mais on dispose de peu de données concernant son efficacité et les problèmes de réaction d'hypersensibilité qui pourraient lui être associés chez le patient atteint de tuberculose.

12.3. Femme en âge de procréer ou femme enceinte atteinte de tuberculose et nécessitant un TAR

Chez une patiente présentant une tuberculose et une infection par le VIH, le schéma thérapeutique recommandé en première intention est basé sur l'EFV, sous réserve qu'il ne soit utilisé chez une patiente au cours du premier trimestre de sa grossesse ou chez une femme en âge de procréer (à moins qu'elle ne prenne une contraception efficace). On peut envisager de donner à une femme enceinte un schéma thérapeutique contenant de l'EFV au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse ; une contraception efficace devra alors être garantie si ce schéma thérapeutique est poursuivi après l'accouchement. Chez une femme présentant une tuberculose active, on peut aussi donner en alternative un schéma thérapeutique associant trois INTI (ex. : AZT + 3TC + ABC). Une fois le traitement antituberculeux terminé, on peut envisager de passer d'un schéma thérapeutique contenant de l'EFV à un schéma contenant de la NVP.

12.4. Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire chez un patient tuberculeux commençant un TAR

Le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) peut se présenter sous la forme d'une aggravation clinique de la maladie suite à une amélioration initiale. Il peut toucher jusqu'à un tiers des patients présentant une tuberculose et commençant un TAR. S'il apparaît en général dans les trois mois suivant le démarrage du TAR, il peut survenir dès le cinquième jour. En cas d'IRIS lié à une tuberculose, le patient présente en général une fièvre et une aggravation de la lymphadénopathie et de la maladie respiratoire préexistantes. Ce tableau est similaire aux réactions paradoxales observées chez les patients n'ayant pas de déficit immunitaire et recevant un traitement antituberculeux, mais se rencontre plus fréquemment. Les résultats de plusieurs études suggèrent que l'IRIS est plus communément constaté quand le TAR est commencé dans les premiers temps du traitement antituberculeux et chez les patients dont le nombre de CD4 est faible. Dans la plupart des cas, l'IRIS se résout sans nécessiter d'intervention, et le TAR peut être continué sans danger. Des complications sévères peuvent néanmoins survenir, telles que la compression de la trachée par des adénopathies de grande taille ou des difficultés respiratoires. Un traitement par corticostéroïdes est parfois nécessaire (voir chapitre 5)^{137 138 139}.

12.5. Tuberculose chez un patient recevant déjà un TAR

Deux questions doivent se poser lors du diagnostic de tuberculose chez un patient sous TAR. La première se rapporte aux éventuelles modifications à apporter à ce TAR, recommandées chez les patients qui développent une tuberculose active dans les six mois qui suivent le début d'un TAR de première ou de deuxième intention. Le tableau 14 présente un résumé ces recommandations.

Tableau 14. Recommandations concernant le TAR chez les patients développant une tuberculose active dans les six mois qui suivent le début d'un schéma thérapeutique de première ou de deuxième intention

TAR de première ou de deuxième intention	Schéma thérapeutique au moment où la tuberculose se déclare	Options
TAR de première intention	Deux INTI + EFV	Continuer le schéma deux INTI + EFV
	Deux INTI + NVP	<ul style="list-style-type: none"> • Substituer par de l'EFV ^{a b} ou • Substituer par un schéma thérapeutique associant trois INTI ^a ou • Continuer le schéma deux INTI + NVP ^c
	Schéma thérapeutique associant trois INTI	Continuer le schéma thérapeutique associant trois INTI
TAR de deuxième intention	Deux INTI + IP	Substituer par (ou continuer, s'il est déjà en cours) un schéma thérapeutique contenant du LPV/r ou du SQV/r et ajuster la dose de RTV ^a

a On peut envisager de revenir au schéma thérapeutique initial une fois que le traitement contenant de la rifampicine est terminé. Lors du retour à la NVP après l'EFV, il n'est pas nécessaire de donner une dose de NVP de début de traitement.

- b L'utilisation de schémas thérapeutiques contenant de l'EFV n'est recommandée ni chez la femme enceinte lors du premier trimestre de grossesse ni chez la femme en âge de procréer à moins que l'on puisse s'assurer de la prise d'une contraception adéquate.
- c Il est conseillé de faire un suivi clinique et biologique (TGP) rigoureux lors de la prise simultanée de NVP ou d'IP potentialisés avec de la rifampicine.

En second lieu, on s'interrogera pour savoir si la survenue d'une tuberculose sous TAR signifie que le patient est en échec thérapeutique. Des études de cohortes ont montré que la prise d'un TAR diminue de 80 % l'incidence de la tuberculose. Néanmoins, le taux de tuberculose chez les patients sous TAR demeure continuellement plus élevé que celui retrouvé chez les personnes séronégatives^{122 140}. La survenue d'une tuberculose peut se produire chez des patients avec un nombre de CD4 très varié¹⁴¹ ; elle ne signifie pas nécessairement l'échec thérapeutique et n'implique pas non plus le passage à un traitement relevant d'un schéma thérapeutique de deuxième intention. De plus, une tuberculose infraclinique ou non diagnostiquée peut souvent se manifester au cours des six premiers mois de traitement, se présentant alors souvent sous la forme d'un IRIS (voir chapitre 6.1)¹⁴².

Afin de déterminer si la survenue d'une tuberculose sous TAR renvoie à un échec thérapeutique, l'OMS recommande de respecter les principes qui suivent. Une tuberculose survenant dans les six mois suivant le début d'un TAR ne doit pas être considérée comme un épisode marquant un échec thérapeutique (voir chapitre 9) ; le schéma thérapeutique du TAR doit être ajusté pour permettre l'administration d'un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine [A-IV] (voir tableau 14).

Si une tuberculose survient au-delà des six premiers mois de TAR et que l'on dispose de tests de numération des CD4 ou de la charge virale, on attribuera ou non le diagnostic de cette tuberculose à un échec thérapeutique en fonction du nombre de CD4 ou de la charge virale lorsque celle-ci est disponible (voir chapitre 9, tableau 10). Quand on ne dispose pas du test de numération des CD4, on attribuera ou non à un échec thérapeutique le diagnostic de cette tuberculose selon que cette dernière est de type pulmonaire ou extrapulmonaire, et selon la présence ou non de pathologies (autres que la tuberculose) définissant un stade 3 ou un stade 4. En attendant de disposer de davantage de données, l'OMS recommande de ne pas considérer comme un échec du TAR la survenue d'une tuberculose pulmonaire au-delà des six premiers mois de TAR sans autre signe de progression de la maladie sur le plan clinique ou immunologique. Une tuberculose extrapulmonaire sera par contre considérée comme un signe d'échec du TAR, une adénopathie tuberculeuse simple ou une tuberculose pleurale non compliquée constituant toutefois des signes moins conclusifs qu'une tuberculose disséminée. En cas de bonne réponse au traitement antituberculeux, on peut attendre la fin du traitement antituberculeux court avant de décider de passer à un schéma thérapeutique de deuxième intention.

12.6. Élaboration d'un schéma thérapeutique de deuxième intention pour un patient chez qui la survenue d'une tuberculose est le signe d'un échec du traitement de première intention

En cas d'échec du schéma thérapeutique contenant un INNTI, l'efficacité du traitement dépend de l'introduction d'IP dans le schéma thérapeutique de deuxième intention. Cependant, l'utilisation concomitante d'IP et de rifampicine donne lieu à de graves problèmes d'interactions médicamenteuses. En cas de survenue d'une tuberculose chez un patient recevant un IP ou dans le cas d'une tuberculose signifiant l'échec du schéma thérapeutique de première intention (voir plus haut) chez un patient qui nécessite un traitement à base d'IP, les options de traitement sont donc limitées.

La rifampicine entraîne une diminution à un niveau infrathérapeutique du taux des IP non potentialisés ; ces deux médicaments ne peuvent donc pas être utilisés simultanément **[A-II]**^{143 144}. Conjointement à la rifampicine, une prise de lopinavir 400 mg/ritonavir 400 mg deux fois par jour pourrait être envisageable chez un patient devant passer à un schéma thérapeutique contenant un IP ou qui reçoit déjà ce type de traitement ; il faudra alors s'assurer d'un suivi clinique et biologique rapproché scrutant tout signe de toxicité hépatique **[B-IV]**. Avant qu'un tel schéma thérapeutique ne reçoive une approbation définitive, il est nécessaire de recueillir des données supplémentaires. On peut aussi envisager de donner du SQV 400 mg/RTV 400 mg, en assurant un suivi clinique et biologique identique. Ici encore, des données supplémentaires sont nécessaires avant que ce schéma thérapeutique ne reçoive une approbation définitive **[B-IV]**. La prise de SQV 1 000 mg/r 100 mg deux fois par jour en même temps que de la rifampicine pourrait être associée à la survenue fréquente de problèmes de toxicité hépatique (comme cela fut le cas dans une étude portant sur des volontaires séronégatifs) et serait moins efficace. Il n'est donc pas conseillé d'utiliser cet IP ni aucun autre IP potentialisé en combinaison avec de la rifampicine tant qu'on ne dispose pas de davantage de données^{145 146 147 148}.

Ces recommandations et ces précautions concernant l'utilisation des schémas thérapeutiques à base d'IP en combinaison avec de la rifampicine sont les mêmes pour la femme en âge de procréer et la femme enceinte que pour les autres patients atteints de tuberculose **[B-IV]**.

On peut utiliser d'autres schémas thérapeutiques à base d'IP potentialisés quand la rifabutine est utilisée à la place de la rifampicine. Il faudra la plupart du temps ajuster les doses. La rifabutine est contre-indiquée chez les patients dont le nombre de globules blancs est inférieur à 1 000/mm³ ou le nombre de plaquettes est inférieur à 50 000/mm³. De plus, la rifabutine peut causer des uvéites. Il est possible que ce médicament, dont le prix est élevé, ne soit pas disponible dans le secteur public. Il faut essayer d'obtenir une réduction des prix de la rifabutine et de la rendre plus accessible au niveau des pays.

13. CONSIDÉRATIONS EN CAS DE CO-INFECTION PAR L'HÉPATITE B OU L'HÉPATITE C

L'infection par l'hépatite B est endémique dans de nombreux pays aux ressources limitées. Un peu partout dans le monde, la fréquence des co-infections par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) et/ou de l'hépatite C (VHC) repose principalement sur le fait que ces virus partagent les mêmes modes de transmission¹⁴⁹. On estime que 370 à 400 millions de personnes à travers le monde sont des porteurs chroniques du VHB et que 180 millions environ présentent une hépatite C chronique. La prévalence de la co-infection varie fortement d'une région à l'autre et en fonction des modes de transmission du VIH¹⁵⁰. Les taux de co-infections VIH/VHC les plus élevés se rencontrent là où le principal mode de transmission du VIH est la consommation de drogues injectables, ou encore lorsque la sécurité transfusionnelle est insuffisante.

L'infection par le VIH modifie l'histoire naturelle de l'infection par le VHB, l'évolution vers une maladie hépatique sévère étant plus souvent observée en cas de co-infection VIH/VHB¹⁵¹. De même, on a constaté une évolution plus fréquente vers la cirrhose en cas d'infection par le VIH. Il est moins certain que le VHB ait un impact sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH¹⁵².

L'évolution de la maladie hépatique liée au VHC est accélérée en cas d'infection par le VIH. Le taux de progression de la maladie hépatique est plus élevé en cas de co-infection VIH/VHC¹⁵³. Tout comme pour le VHB, les données disponibles concernant l'effet de l'infection par le VHC sur la progression de la maladie à VIH sont contradictoires^{154 155 156 157}. Dans une étude de cohorte suisse, l'infection par le VHC a été retrouvée associée de façon indépendante à une augmentation du risque de progression vers le stade SIDA et du risque de décès. Dans l'analyse de la cohorte EuroSIDA cependant, la réponse virologique et la réponse immunologique au TAR n'étaient globalement pas influencées par le statut sérologique VHC. Que les patients soient infectés ou non par le VHC, la durée nécessaire pour que la charge virale passe en dessous de 400 copies ou que le nombre de CD4 augmente de 50 % est similaire chez ceux infectés par le VIH commençant un TAR¹⁵⁸. Le risque de mortalité lié à une maladie hépatique était en revanche plus important chez les patients présentant une sérologie positive pour le VHC¹⁵⁹.

13.1. Infection par le VHB

13.1.1. Traitement de l'hépatite B

L'OMS préconise un dépistage plus large de l'hépatite B par la détection de l'antigène HBs, notamment dans les régions à forte prévalence de cette maladie. Des recommandations concernant le dépistage et la prise en charge de l'hépatite B dans le contexte du traitement du VIH ont récemment été développées¹⁶⁰. Plusieurs médicaments antiviraux ont une activité anti-VHB. Trois d'entre eux (le 3TC, le FTC et le TDF) ont également une activité contre le VIH et sont recommandés dans les traitements de première intention ; ils doivent être utilisés en cas de co-infection VIH/VHB. Le 3TC et le FTC ont la même activité anti-VIH et anti-VHB et sont interchangeables ; ils ne doivent pas être utilisés en même temps.

La *lamivudine* (3TC) est efficace contre le VHB, que le patient soit ou non infecté par le VIH. En cas de traitement par le 3TC en monothérapie, une résistance au 3TC pour le traitement de l'HBV survient chez 50 % des patients dans les deux ans qui suivent le début du traitement, et chez 90 % des patients après quatre ans ; ceci limite l'efficacité du traitement¹⁶¹. Une séroconversion pour le VHB (perte de l'antigène HBe et apparition des anticorps anti-HBe) survient dans 11 à 22 % des cas chez les patients infectés par le VIH-1, positifs pour l'antigène HBe et traités par la lamivudine pendant un an. Une interruption du 3TC sans mise en place d'un traitement intégrant un autre médicament anti-VHB pourrait être associée à une poussée d'hépatite active et à une rapide détérioration de l'état clinique.

L'*emtricitabine* (FTC) et le 3TC semblent entraîner des niveaux similaires de suppression de l'ADN du VHB et partager les mêmes profils de toxicité et de résistance.

Le *Ténofovir* (TDF) est efficace contre le VHB de type sauvage ou résistant au 3TC. Des études portant sur de faibles effectifs de patients infectés par le VIH semblent montrer que l'efficacité anti-VHB du TDF serait supérieure à celle du 3TC^{162 163}. L'utilisation d'associations médicamenteuses TDF + 3TC ou FTC pour traiter l'infection par le VHB rencontre un intérêt croissant. De récentes études préliminaires mettent en avant la supériorité virologique de l'association médicamenteuse TDF + 3TC sur la monothérapie par le 3TC, tant chez les patients co-infectés par le VIH qui n'avaient jamais reçu de 3TC que chez ceux qui en avaient préalablement reçu^{164 165}. L'impact de l'utilisation d'une association médicamenteuse sur le développement de résistances du VHB est toutefois en cours d'évaluation.

13.1.2. Choix du TAR chez les patients présentant une co-infection VIH/VHB

Lorsqu'il faut traiter à la fois le VIH et le VHB, le 3TC et/ou le TDF doivent faire partie du schéma thérapeutique de TAR. Il est préférable d'utiliser en même temps le 3TC et le TDF, car ces deux médicaments ont une activité anti-VHB et anti-VIH ; l'utilisation seule du TDF ou du 3TC peut accélérer la survenue de résistances.

Pour traiter une hépatite B chronique chez les personnes infectées par le VIH-1 ayant besoin de TAR et n'ayant jamais reçu de traitement, il est recommandé d'utiliser un schéma thérapeutique de TAR comprenant soit du 3TC (dose de 150 mg donnée deux fois par jour ou de 300 mg en une seule prise quotidienne), soit du FTC (une seule prise quotidienne de 200 mg). Le VHB ayant un risque élevé de devenir résistant en cas de traitement par le 3TC en monothérapie, et au vu des résultats préliminaires montrant une réponse virologique supérieure lors de l'utilisation d'associations médicamenteuses, il faut envisager d'intégrer le TDF (là où il est disponible) dans la combinaison d'ARV du schéma thérapeutique. Dans les régions à forte séroprévalence du VHB, les programmes de traitement ARV qui n'ont pas la capacité d'inclure le dépistage de l'hépatite B peuvent envisager d'utiliser TDF + FTC ou 3TC dans leur schéma thérapeutique initial de prédilection à base d'INTI. L'EFV sera alors l'option d'INNTI à privilégier. On pourra aussi utiliser un schéma thérapeutique associant trois INTI.

Chez les patients ayant une co-infection VIH/VHB connue et une élévation des TGP ne dépassant pas un grade 2, il est recommandé d'utiliser la NVP avec précautions et en effectuant un suivi régulier. L'utilisation de cette dernière n'est pas recommandée chez les patients ayant une élévation des TGP de grade 3 ou plus.

13.1.3. Poussée d'hépatite B active sous TAR

En cas de co-infection VIH/VHB, une poussée d'hépatite B active peut survenir sous TAR dans le cadre d'un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (voir chapitre 6.1). Elle se manifeste par une élévation aiguë des transaminases hépatiques accompagnée de symptômes d'hépatite aiguë (fatigue, douleurs abdominales et ictère). Une telle réaction survient habituellement au cours des premiers mois de traitement, et il peut être parfois difficile de la distinguer d'une toxicité hépatique causée par le TAR lui-même. En cas de suspicion de poussée d'hépatite B active, il est préférable de continuer les médicaments ayant une activité contre le VHB. Si le patient reçoit du 3TC en monothérapie, on doit envisager d'ajouter du TDF quand ce médicament est disponible. Lorsqu'on ne parvient pas à différencier une poussée d'hépatite B active sévère d'une toxicité du TAR de grade 4, tous les ARV doivent être suspendus jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique.

13.1.4. Poussée d'hépatite B active à l'arrêt du TAR

Le risque d'une poussée d'hépatite B active à l'arrêt des médicaments agissant sur le VHB existe aussi. Chez les patients présentant une co-infection VIH/VHB, des cas de décès par hépatite B aigüe ont été décrits lors de l'arrêt d'un traitement par 3TC en monothérapie. Les patients présentant une co-infection et devant cesser la prise des médicaments agissant contre le VHB (3TC, FTC ou TDF), lesquels faisant partie d'un schéma thérapeutique anti-VIH, devront bénéficier d'un suivi attentif. Chez un patient présentant une hépatite B chronique connue, il est recommandé de continuer à utiliser le 3TC dans le TAR de deuxième intention même si celui-ci était déjà présent dans le traitement de première intention qui a échoué.

13.2 Infection par le VHC

13.2.1. Traitement de l'hépatite C

Que le patient présente ou non une infection par le VIH, le traitement optimal de l'hépatite C est l'interféron pégylé alpha et la ribavirine (RBV)^{166 167}. Ces médicaments sont chers et peu disponibles dans le secteur public des pays aux ressources limitées, et leur administration est complexe. Des recommandations concernant leur utilisation ont été publiées récemment¹⁶⁸.

Chez les patients présentant une co-infection VIH/VHC, la mise sous TAR doit suivre les mêmes principes et les mêmes recommandations que pour les patients infectés par le seul VIH. Le suivi doit être cependant plus rapproché, du fait du risque très élevé de toxicité hépatique lié aux médicaments et des interactions spécifiques entre certains ARV et les médicaments anti-VHC.

Les risques majeurs d'interaction sont les suivants :

- Ribavirine et ddl → pancréatite/acidose lactique (ne pas les donner en même temps).
- Ribavirine et AZT → anémie (faire un suivi rapproché).
- Interféron et EFV → dépression sévère (faire un suivi rapproché).

Chez les patients ayant un nombre de CD4 élevé, il est préférable de traiter l'hépatite C avant de traiter l'infection par le VIH. S'il est possible de traiter les deux infections en même temps, le traitement est compliqué par le nombre de comprimés à prendre (RBV + ARV), et par les problèmes de toxicité et d'interaction médicamenteuse. Chez les patients ayant besoin de TAR, il est préférable de commencer en premier le TAR : la réponse au traitement anti-VHC est supérieure après avoir obtenu une restauration immunitaire.

13.2.2. TAR chez les patients présentant une co-infection VIH/VHC

D'une manière générale, les recommandations concernant le choix de TAR ne diffèrent pas chez les patients présentant une co-infection par le VHC. Pour ceux-ci, le risque de toxicité hépatique sous TAR pourrait être plus élevé a priori que chez les patients non infectés par le VHC. Plusieurs études ont évalué à ce propos le risque de survenue de toxicité lors de l'utilisation de différents schémas thérapeutiques en cas de co-infection HIV/VHC. Aucune différence n'a été retrouvée entre les traitements actuellement disponibles à base de deux médicaments nucléosidiques ou d'un médicament nucléosidique/IP lors de l'analyse récente d'un large groupe de patients infectés par le VHC, appartenant à la cohorte EuroSIDA¹⁶⁹.

L'EFV est l'INNTI à privilégier chez les patients présentant une co-infection VIH/HCV. On pourra aussi utiliser un schéma thérapeutique associant trois INTI. Il est recommandé d'utiliser la NVP avec précaution en cas de co-infection VIH/VHC. En cas d'utilisation, il est recommandé d'effectuer un suivi régulier chez les patients ayant une élévation des TGP de grade 2 ou inférieur. L'utilisation de la NVP n'est pas recommandée chez les patients ayant une élévation des TGP de grade 3 ou plus.

13.2.3. TAR chez les patients présentant une augmentation des TGP avant la mise sous traitement et dont les statuts relatifs à l'hépatite B et l'hépatite C ne sont pas connus

En situation de ressources limitées, on dispose parfois du dosage des TGP avant la mise sous traitement sans connaître les statuts relatifs à l'hépatite B et l'hépatite C. Il faudrait idéalement réaliser un test de recherche d'une hépatite virale chez tout patient présentant une élévation des TGP. Comme il a été préalablement signalé, tout TAR à base de NVP doit être utilisé avec précautions chez les patients présentant une élévation des TGP de grade 1, 2 ou 3 avant mise sous traitement (statuts relatifs à l'hépatite B ou C connus ou non) et un suivi régulier mis en place. La NVP ne doit pas être utilisée chez les patients ayant une élévation des TGP de grade 3 ou plus.

En cas d'élévation de grade 4 des TGP et/ou en cas d'hépatite clinique, il est recommandé de commencer un schéma thérapeutique à base d'EFV après arrêt de la NVP et stabilisation de l'état clinique et des TGP. Lors de l'arrêt de l'EFV (en cas d'élévation de grade 4 des TGP et/ou d'hépatite clinique), on ne doit pas commencer la NVP ; un schéma thérapeutique associant trois INTI peut être utilisé.

14. CONSIDÉRATIONS À PROPOS DES CONSOMMATEURS DE DROGUES INJECTABLES

Principes pour commencer un TAR chez un CDI

- *Il ne faut pas refuser ou retarder inutilement la mise sous TAR d'un CDI (consommant encore ou ayant consommé des drogues injectables).*
- *Il faut, tant scientifiquement, socialement et éthiquement, aborder de façon adéquate les problèmes de pathologies concomitantes et de priorité de traitement, et évaluer le moment opportun pour commencer le TAR.*
- *Il est recommandé d'aborder de façon globale la prise en charge et le traitement des CDI; en cas de besoin, l'absence de l'une des composantes de la prise en charge (ex. : absence de traitement de substitution par opioïde) ne doit pas empêcher de commencer le TAR.*

L'importance épidémiologique de la consommation de drogues injectables comme voie de transmission du VIH varie beaucoup d'un pays à l'autre, voire au sein d'un même pays. On estime qu'il existe actuellement plus de 13 millions de consommateurs de drogues injectables (CDI) à travers le monde, la majorité (environ 80 %) vivant dans les pays développés ou en cours de transition¹⁷⁰. Par rapport aux autres catégories de patients, des données relèvent que les CDI ont un accès à la prise en charge du VIH inférieure en fréquence et en qualité, et qu'ils reçoivent moins souvent de traitement ARV^{171 172 173}. Dans certaines situations, notamment dans les pays où l'épidémie de VIH est largement due à la consommation de drogues injectables, ces problèmes résultent d'un manque de TAR en général, et pour les CDI en particulier¹⁷⁴. Quand le TAR est disponible, la prise en charge en matière de VIH est perturbée en premier lieu par la criminalisation, la marginalisation sociale et le mode de vie désordonné de ces populations^{173 174}. Les personnes qui prennent ces patients en charge font souvent face à des cas compliqués. Ils présentent notamment des maladies d'ordre psychiatriques, des co-infections par la tuberculose, l'hépatite B ou l'hépatite C, une forte incidence d'infections bactériennes, et prennent différentes substances illicites. De plus, les programmes de santé peinent souvent à admettre que la dépendance aux drogues est une véritable affection médicale, ils caractérisent les CDI comme un groupe inapte à l'observance adéquate au TAR. Ils oublient de prendre en compte les facteurs de désordre que sont l'instabilité sociale, la pauvreté, les affections d'ordre psychiatrique, les violations des droits de l'homme et la piètre relation patient-soignant caractérisant habituellement ces malades. Il est admis que l'observance au traitement doit être améliorée chez les CDI, et certaines données suggèrent que l'on peut obtenir une observance au TAR et des résultats cliniques similaires chez les patients non consommateurs de drogues et chez les CDI quand ces derniers bénéficient de personnels expérimentés et d'un soutien adéquat^{173 175}. La consommation de drogue ne constitue donc pas une raison valable pour refuser aux CDI l'accès au traitement et à la prise en charge.

Du point de vue biomédical, épidémiologique ou éthique, la consommation de drogue ne doit donc pas être utilisée comme un argument pour refuser un traitement à une personne chez qui le traitement serait sans quoi recommandé. Il est recommandé d'aborder de façon globale la prise en charge et le traitement de la dépendance à la drogue chez les CDI, mais l'absence de l'une des composantes de la prise en charge (ex. : l'absence de traitement de substitution de la dépendance aux opioïde) ne doit pas empêcher de commencer le TAR en cas de besoin.

Choix du TAR chez les CDI

- *Chez les CDI, les recommandations de base de l'OMS concernant les médicaments de première et de deuxième intention peuvent être utilisées dans la grande majorité des cas pour choisir un TAR [A-IV].*
- *Lors du choix de chaque ARV, il faut prendre en considération le fait que la prévalence des pathologies concomitantes d'ordre hépatique, rénal, neurologique, psychiatrique, gastro-intestinal et hématologique est plus élevée chez les CDI que dans le reste de la population nécessitant un TAR.*
- *Les interactions potentielles entre les médicaments et les drogues illicites devront être prises en considération.*

Chez les patients dépendants de drogues, les critères relatifs au début du TAR et aux schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention sont les mêmes que ceux utilisés dans la population générale (voir chapitres 4 et 5).

La gestion du TAR chez les CDI peut rencontrer des problèmes spécifiques du fait des éventuelles pathologies concomitantes, des effets secondaires et de la toxicité des médicaments, de la nécessité de traiter également le problème de la dépendance, des interactions entre les différents médicaments ou entre les médicaments et la ou les drogues utilisées, des problèmes psychosociaux et des questions portant sur les aspects légaux. Les questions relatives aux co-infections avec la tuberculose et les hépatites ont été traitées respectivement dans les chapitres 12 et 13.

Il est nécessaire de fournir un soutien adéquat afin que les CDI aient accès aux services de traitement et puissent observer de façon rigoureuse leur traitement. En matière d'observance, le soutien doit faire partie de la prise en charge clinique habituelle fournie par les professionnels de santé et les groupes de soutien par les pairs qui travaillent auprès des personnes séropositives.

Là où des approches telles que le traitement sous surveillance directe (DOT selon la terminologie anglo-saxonne) peuvent être envisagées, la mise en place de programmes de prise en charge du VIH qui intègrent les problèmes de dépendance aux drogues (traitement de substitution de dépendance aux opioïdes notamment) sont à encourager. Chez les CDI, les stratégies de réduction des risques sont très efficaces pour aider à la prévention, au traitement et à la prise en charge du VIH. L'efficacité du soutien a été démontrée quand celui-ci est approprié, apporté par une équipe soignante accessible qui s'efforce de ne pas porter de jugement, fourni au travers de programmes à base communautaire d'activités de proximité. Des programmes de réduction des risques élaborés avec une approche globale permettent aussi de réduire le nombre de nouvelles infections chez les CDI^{176 177}.

Il faut, tant que faire se peut, privilégier l'utilisation de schémas thérapeutiques contenant des ARV qui ont le moins d'effets secondaires d'ordre hépatique, rénal, hématologique ou neuropsychiatrique. Il est souhaitable également de choisir un traitement qui puisse être administré de façon simplifiée, composé d'ARV qui n'ont pas d'interaction avec des substances telles que la méthadone et la buprénorphine. Afin d'améliorer l'observance au traitement, on s'appuiera fortement sur des stratégies spécifiques (association de médicaments en doses fixes, traitement pris une fois par jour, traitement sous surveillance directe, soutien psychosocial, prise en charge).

Il est important de noter que la méthadone et la buprénorphine font maintenant partie de la Liste des médicaments essentiels de l'OMS, révélant ainsi l'engagement de cette organisation mondiale à promouvoir le droit à la santé des CDI (<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>).

Les patients recevant un traitement de substitution par de la méthadone et un TAR à base d'INNTI doivent augmenter de façon progressive la dose quotidienne de méthadone à raison de 5 à 10 mg à chaque fois afin de rester à des taux de méthadone d'avant traitement par INNTI.

En général, il est nécessaire d'ajuster les doses de méthadone environ sept jours après avoir commencé l'administration concomitante de méthadone et d'INNTI [A-II].

La méthadone est le médicament de substitution le plus largement utilisé pour le traitement des dépendances aux opiacés. Il est fréquent d'observer des interactions entre la méthadone et les médicaments composant le TAR, car celle-ci interfère avec la vidange gastrique et avec le métabolisme réalisé par les principaux isoenzymes de type cytochrome P450. Ces interactions peuvent être à l'origine de symptômes de manque ou d'overdose aux opiacés, et causer une réduction de l'efficacité des ARV. Il existe des interactions importantes entre certains ARV et la méthadone (elles doivent être prises en compte lorsqu'on fournit le TAR), notamment avec les INNTI et certains IP qui peuvent diminuer les taux de méthadone et accélérer la survenue de symptômes de manque. Ces symptômes surviennent en général plusieurs jours après l'administration concomitante de ces deux types de médicament et peuvent être traités par une augmentation par paliers des doses de méthadone. L'utilisation d'EFV ou de NVP est associée à une baisse importante des taux de méthadone, et peut causer des symptômes de manque aux opiacés. Par contre, la prise de méthadone ne modifie pas les taux d'INNTI. En ce qui concerne les IP, l'utilisation d'amprénavir, de NFV et de LPV peut entraîner une diminution des taux de méthadone. La prise de NFV ne semble pas être associée à un syndrome de manque aux opiacés. En revanche, la prise de LPV/r a été associée à des symptômes de manque aux opiacés. La prise de SQV ou d'ATV ne semble pas modifier les taux de méthadone. Les données disponibles indiquent que la prise de méthadone ne modifie pas de façon significative les taux d'IP, sauf ceux d'amprénavir qui peuvent diminuer jusqu'à 30 %. La pharmacocinétique de la méthadone ne semble pas être modifiée par la prise d'INTI, mais la prise de méthadone augmente de 40 % l'aire sous la courbe de l'AZT, ce qui pourrait entraîner une augmentation de l'incidence des effets secondaires de ce médicament. La prise de méthadone entraîne une diminution importante des taux de ddl quand le ddl est pris sous forme de comprimés tamponnés, mais pas s'il est pris sous forme de comprimés gastrorésistants. Il est probable que les interactions avec les autres INNTI n'ont pas de conséquences cliniques.

La buprénorphine est de plus en plus utilisée pour traiter les dépendances aux opiacés. Les données concernant ses interactions avec les ARV sont rares. Il semble que les taux d'AZT ne sont cependant pas augmentés lors la prise concomitante d'AZT et de buprénorphine, à l'inverse de ce qui se passe avec la méthadone. Des interactions avec l'EFV, le LPV/r et le NFV peuvent survenir, mais il ne semble pas que celles-ci aient de conséquences cliniques^{178 179} [A-III].

La liste des principales interactions entre les ARV et la méthadone et la buprénorphine se trouve en annexe 5.

Si l'infection par le VIH est associée plus communément à l'injection d'opiacés, des options de traitement en cas de dépendance à d'autres substances (comme la cocaïne ou les stimulants de type amphétaminique) doivent également être proposées. Aujourd'hui, on ne dispose pas de traitement de substitution ayant fait preuve de son efficacité pour les consommateurs de stimulants sous forme injectable. En cas d'usage de cocaïne ou de stimulants de type amphétaminique, et de dépendance à ces produits, les interventions psychologiques, les thérapies comportementales de type cognitif, les approches visant à un soutien venant de la communauté, le traitement d'urgence et le programme des douze étapes constituent des interventions qui ont démontré leur efficacité.

Les problèmes rencontrés lors du traitement des consommateurs de cocaïne ou de stimulants de type amphétaminique sous forme injectable sont les mêmes que ceux rencontrés chez les consommateurs d'opiacés sous forme injectable. Une attention particulière doit être apportée pour améliorer l'observance du traitement au sein de cette population.

15. SUIVI CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Dans les situations aux ressources limitées, l'OMS recommande que le suivi des patients s'effectue en fonction de l'évaluation clinique en premier lieu, aussi bien avant qu'après le début du TAR. Afin d'améliorer l'efficacité des interventions thérapeutiques et de diminuer au maximum les risques lors de l'administration des ARV, il est cependant fortement conseillé aux pays d'élaborer un protocole de suivi biologique.

Le suivi clinique et biologique des patients infectés par le VIH a deux objectifs. Premièrement, chez le patient pris en charge non encore éligible pour le TAR, un suivi régulier est indispensable afin d'identifier le moment où il deviendra éligible pour le TAR ou pour une prophylaxie de maladies opportunistes (ex. : prophylaxie par le cotrimoxazole). Dans la majorité des cas, des protocoles de suivi élaborés avec soin pourront faciliter la mise sous traitement prophylactique des IO et la mise sous TAR avant que le patient ne développe une infection sévère par le VIH.

Deuxièmement, un suivi régulier est nécessaire une fois que le patient a commencé le TAR afin d'évaluer l'efficacité du traitement, gérer les problèmes liés aux effets secondaires des médicaments et identifier les cas d'échec thérapeutique. Un suivi régulier est également indispensable pour renforcer l'observance du traitement, paramètre crucial contribuant au succès des programmes de TAR.

Du fait du manque de ressources, les tests biologiques ne doivent en général être réalisés qu'en fonction de la survenue de signes ou de symptômes et quand leurs résultats peuvent aider à la prise de décisions concernant la prise en charge du patient. Les recommandations portant sur la numération tous les six mois des CD4 **[A-IV]** et le suivi en routine du dosage de l'hémoglobine chez les patients sous AZT font cependant exception à cette règle : le dosage de l'hémoglobine est recommandé avant de commencer un traitement par AZT, puis à 4, 8 et 12 semaines après le début du traitement **[A-IV]**.

Les décisions importantes concernant la prise en charge et le traitement du VIH sont les suivantes :

- quand commencer le traitement (voir chapitre 4) ;
- quand passer d'un traitement à un autre du fait de la survenue d'effets secondaires importants (voir chapitre 7) ;
- quand changer de traitement suite à un échec thérapeutique (voir chapitre 9) ;
- quand arrêter le traitement et passer à un traitement palliatif de fin de vie (voir chapitre 17).

15.1. Évaluation clinique et biologique initiale

Tout patient pour qui un diagnostic d'infection par le VIH a été posé doit faire l'objet d'une évaluation clinique et biologique initiale afin de déterminer le stade de son infection par le VIH et son éligibilité pour le traitement prophylactique par le cotrimoxazole, pour le TAR ou pour toute autre intervention. Cette évaluation initiale doit permettre de diagnostiquer la présence d'éventuelles IO actives, notamment de tuberculose, et servir de point d'entrée dans un système de prise en charge à long terme. Cette évaluation doit aussi permettre de fournir un conseil et un soutien en matière de prévention secondaire du VIH et de partage de la séropositivité avec d'autres personnes.

Tableau 15. Recommandations en matière d'évaluation clinique et biologique initiale

Évaluation clinique initiale	<ul style="list-style-type: none">• Évaluation du stade clinique de la maladie VIH• Recherche de circonstances particulières concomitantes (ex. : hépatite B, hépatite C, tuberculose, grossesse, consommation de drogue injectable, pathologie psychiatrique importante)• Prise de traitement concomitant (y compris les médicaments traditionnels et les traitements à base de plante)• Poids• Évaluation de l'état de préparation du patient à commencer le traitement
Évaluation biologique initiale	<ul style="list-style-type: none">• Confirmation du statut séropositif• Mesure du nombre de CD4 (si possible)• Dosage de l'hémoglobine si un traitement par AZT est envisagé• Test de grossesse chez les femmes pour lesquelles est envisagé un traitement par l'EFV• Dépistage de la tuberculose et du paludisme (et tests diagnostiques d'autres co-infections et de maladies opportunistes en fonction des signes cliniques)

15.2. Suivi des patients non encore éligibles pour le TAR

Tous les six mois, le suivi de la progression clinique de la maladie et du nombre des CD4 doit être effectué chez tout patient non encore éligible pour le TAR. L'évaluation clinique doit observer les mêmes paramètres que ceux utilisés lors de l'évaluation initiale, notamment la perte ou le gain de poids et la survenue de signes cliniques et de symptômes signant une progression de la maladie à VIH. C'est en fonction de ces paramètres cliniques et du nombre de CD4 que le stade clinique de l'OMS de la maladie doit être mis à jour à chaque visite ; ce sont eux qui permettent de déterminer si le patient est devenu éligible pour recevoir une prophylaxie par le cotrimoxazole ou pour commencer le TAR. L'évaluation des signes cliniques et l'évaluation du nombre de CD4 peuvent être réalisées de façon plus rapprochée quand le patient s'approche des seuils clinique et immunologique de mise sous TAR (tableau 4).

15.3. Patients sous TAR : recommandations en matière de suivi clinique

Bien que la fréquence du suivi clinique dépende de la réponse au TAR, il doit néanmoins être réalisé au minimum 2, 4, 8, 12 et 24 semaines après le début du TAR, puis tous les six mois une fois que l'état du patient est stabilisé sous traitement **[A-IV]**. Lors de chaque visite, il est recommandé que le patient rencontre un membre de l'équipe de prise en charge clinique, ce qui pourra donner lieu si nécessaire à une orientation vers un médecin. Dans un grand nombre de programmes de TAR, les ARV sont fournis tous les mois, ce qui représente autant d'opportunités pour réaliser un suivi de la progression clinique de la maladie et des problèmes de toxicité médicamenteuse.

Une fois le traitement en cours, l'évaluation clinique réalisée à chaque visite s'effectue selon les mêmes critères que lors de la période précédant le traitement (à l'exception du test de confirmation du statut VIH), auxquels s'ajoutent un conseil pour aider le patient à comprendre en quoi consiste son traitement et un soutien pour aider à l'observance de celui-ci. La recherche de symptômes relevant d'une toxicité potentielle des médicaments ou d'un échec thérapeutique (c'est-à-dire une nouvelle évaluation du stade clinique) doit aussi faire partie de la surveillance de la réponse au traitement. La diminution de la fréquence des infections (infections bactériennes, candidose buccale, et/ou toute autre infection opportuniste) est un signe important de bonne réponse du patient au TAR.

15.4. Patients sous TAR : recommandations en matière de suivi biologique

Il est recommandé d'effectuer un suivi régulier des CD4 en faisant une numération du nombre des CD4 tous les six mois (quand ce test est disponible), et de façon plus rapprochée en fonction des signes cliniques. La numération des lymphocytes totaux ne convient pas pour le suivi du traitement, car un changement de ce paramètre n'est pas un prédicteur fiable du succès du traitement.

Chez les patients recevant un schéma thérapeutique contenant de l'AZT, un dosage de l'hémoglobine doit être réalisé après 4, 8 et 12 semaines de traitement ou selon les symptômes **[A-IV]**. Les dosages de TGP et d'autres paramètres biochimiques sanguins ne doivent pas être effectués en routine, mais en fonction de la survenue de signes et de symptômes **[B-IV]**. Chez les femmes dont le nombre de CD4 est situé entre 250 et 350 cellules/mm³, il est cependant recommandé de faire le dosage des enzymes hépatiques (si ces tests sont disponibles) 2, 4, 8 et 12 semaines après le début d'un traitement contenant de la NVP, puis un suivi en fonction des symptômes cliniques **[C-IV]**. On peut envisager de faire une évaluation de la fonction rénale avant de commencer un traitement par le TDF, puis tous les six mois au cours de ce traitement **[C-III]**.

Certains patients recevant des INTI peuvent développer une hyperlactatémie ou une acidose lactique. Il est recommandé que le test de mesure des lactates sériques soit disponible au niveau des laboratoires de district ou du laboratoire au niveau central, notamment pour les patients recevant du d4T ou du ddI. Il n'est pas utile de faire un dosage en routine des lactates sériques pour prédire la survenue d'acidose lactique. Ce test ne doit être réalisé que chez les patients présentant des signes qui suggèrent effectivement une acidose lactique³ **[B-IV]**.

Les inhibiteurs de protéase peuvent interférer avec le métabolisme du glucose et celui des lipides. Certains experts se sont déclarés en faveur d'un suivi en routine d'un ensemble de tests biochimiques chez les patients recevant un schéma thérapeutique à base d'IP. Un suivi de cette sorte peut être

3 Lorsqu'on ne dispose pas du dosage des lactates sériques, on peut alternativement calculer le trou anionique (trou anionique = $[Na + K] - [HCO_3 + Cl]$, valeur normale = 6 à 12 mmol/l).

conseillé chez certains patients recevant un schéma thérapeutique à base d'IP. Mais d'une manière générale, le suivi du dosage des lipides et de la glycémie ne doit être réalisé qu'en fonction de la survenue de signes et de symptômes cliniques.

En situation de ressources limitées, il n'est pour l'instant pas recommandé de faire un suivi de la charge virale [B-IV]. La mesure de la charge virale doit être envisagée prioritairement pour faire le diagnostic d'infection par le VIH chez l'enfant de moins de 18 mois ayant été exposé à cette infection [B-I]. Chez l'adulte et chez l'adolescent, ce test peut aussi permettre de poser un diagnostic d'échec thérapeutique de façon plus précoce que l'évaluation clinique et le suivi des CD4. Il peut également être utile pour résoudre les cas compliqués, par exemple lors d'une discordance entre les réponses cliniques et immunologiques (voir chapitre 9, tableau 10) [B-IV].

Tableau 16. Fréquence minimum recommandée des tests de laboratoires pour le suivi biologique en situation de ressources limitées

Tests biologiques de diagnostic et de suivi	Avant le TAR* (au début de la prise en charge)	Au moment de commencer un schéma thérapeutique de première ou de deuxième intention	Tous les six mois	En fonction des besoins (selon les symptômes)
Test diagnostic VIH	✓		-	-
Hémoglobine ^a		✓	-	✓
Numération des leucocytes et formule leucocytaire ^b	-	✓	-	✓
Numération des CD4 ^c	✓	✓	✓	
Test de grossesse ^d		✓	-	✓
Ensemble de tests biochimiques (notamment, mais pas seulement, TGP ^e , autres enzymes hépatiques, fonction rénale, glycémie, lipides, amylase, lipase, lactate et électrolytes sériques) ^f	-	-	-	✓
Mesure de la charge virale ^g	-	-	-	✓

a Chez les patients recevant de l'AZT, il est recommandé de faire un suivi de l'hémoglobine 4, 8 et 12 semaines après la mise sous AZT.

b Le suivi 4, 8 et 12 semaines après le début du TAR est optionnel.

c Chez les patients non encore éligibles pour recevoir un TAR, un suivi avec numération des CD4 doit être effectué tous les six mois. La fréquence du suivi peut être augmentée chez les patients ayant un stade 2 (stade de l'OMS) et chez ceux dont le nombre de CD4 se rapproche des valeurs seuils. La numération des CD4 doit être réalisée tous les six mois quand le patient est stable sous traitement, plus fréquemment si nécessaire, pour décider du démarrage du TAR ou d'un changement de TAR.

- d Un test de grossesse doit être effectué chez les femmes commençant un schéma thérapeutique de première intention contenant de l'EFV, ou si l'on suspecte une grossesse chez une femme recevant un schéma thérapeutique à base d'EFV.
- e Certains experts considèrent que le suivi en routine des enzymes hépatiques a une faible valeur prédictive. L'OMS recommande de réaliser leur dosage en fonction des symptômes. Certains experts envisagent cependant de réaliser un suivi des enzymes hépatiques au cours des trois premiers mois de traitement, puis en fonction des symptômes chez certains patients recevant un schéma thérapeutique à base de NVP, notamment chez les femmes ayant un nombre de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ ou chez celles présentant une co-infection par l'hépatite B ou l'hépatite C, ou encore d'autres pathologies hépatiques.
- f Chez les patients recevant un traitement de deuxième intention, et quand les tests suivants sont disponibles, on doit envisager le suivi régulier (tous les six mois) d'un ensemble de tests biochimiques, notamment le dosage des lipides et des TGP ainsi que l'évaluation de la fonction rénale.
- g En situation de ressources limitées, il n'est pas recommandé de mesurer la charge virale ni pour commencer un TAR ni pour en faire le suivi régulier. Ce test est principalement recommandé pour confirmer un diagnostic d'infection par le VIH chez l'enfant de moins de 18 mois exposé au VIH. On peut envisager de faire ce test pour poser de façon plus précoce un diagnostic d'échec thérapeutique ou pour évaluer des signes cliniques et immunologiques discordants chez un patient pour lequel on suspecte un échec du TAR.
- * L'évaluation avant le TAR permet aussi de déterminer si le patient requiert une prophylaxie par le cotrimoxazole.

Adapté de *WHO Consultation on Technical and Operational Recommendations for Scale-up of Laboratory Services and Monitoring HIV Antiretroviral Therapy in Resource-limited Settings*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2005.

16. OBSERVANCE DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

Il est désormais admis que l'observance du TAR est un élément essentiel du succès du traitement, tant au niveau du programme que du patient. Dans les pays développés, des études portant sur l'observance ont montré une corrélation entre le degré d'observance et l'amélioration des résultats virologiques, immunologiques et cliniques. Toujours selon ces études, il faut un niveau d'observance supérieur à 95 % pour recevoir tous les bénéfices du TAR^{180, 181}. Il est souhaitable d'obtenir ce niveau d'observance sur une période prolongée. Différentes approches ont été étudiées pour améliorer l'observance dans les pays développés, approches qui ont commencé à être étudiées à leur tour en situation de ressources limitées^{182, 183}.

En l'absence de mesure de la charge virale (ARN du VIH) pour détecter de façon précoce un échec thérapeutique, l'observance devient un élément clé pour retarder ou empêcher la survenue de résistances aux médicaments et assurer une pérennité maximale aux schémas thérapeutiques de première intention.

Le rôle joué par le moment de la prise médicamenteuse a été moins étudié. Cependant, une étude récente a montré une association spécifique entre la suppression virologique et une moyenne d'erreur concernant le moment de la prise médicamenteuse (*mean dose-timing error* [DTE] pour les Anglo-Saxons) de moins de trois heures sur une période d'un mois¹⁸⁴.

Une revue de l'efficacité du TAR dans 24 études portant sur des interventions relatives à l'observance publiées entre 1996 et 2004, a fait apparaître de meilleurs résultats lorsque ces interventions ciblaient des personnes ayant une mauvaise observance. Dans cette publication, les interventions les plus souvent citées étaient les systèmes permettant de se rappeler que l'on doit prendre le traitement et le soutien par le conseil¹⁸⁵.

Toute stratégie visant à améliorer l'observance doit être basée sur la sensibilisation des patients avant le début du TAR, l'évaluation de leur niveau de compréhension du traitement et leur niveau de préparation à démarrer celui-ci. Le conseil en matière d'observance comprend l'apport d'informations de base sur l'infection par le VIH et ses manifestations, sur les bénéfices et les effets secondaires liés à la prise d'ARV, sur la façon de prendre les médicaments et sur la nécessité de ne jamais oublier de prendre son traitement. Dans ce processus, la participation des pairs et l'utilisation de supports visuels peuvent se révéler éminemment bénéfiques.

Une fois le traitement commencé, le succès de l'observance dépend de : la réduction du nombre de comprimés à prendre (en partie grâce à l'utilisation d'associations de médicaments en doses fixes), le packaging des comprimés (en co-blister si possible), la fréquence des prises (pas plus de deux prises par jour quelque soit le schéma thérapeutique), l'absence de contraintes d'ordre alimentaire, l'intégration des ARV dans le mode de vie du patient, et la participation de parents, amis ou membres de la communauté pour fournir au patient un soutien en matière d'observance.

Après démarrage du traitement, il est crucial de continuer à fournir un soutien en matière d'observance. Ce soutien comporte une évaluation de l'observance à chaque visite du patient au centre de santé, en insistant sur l'importance d'avoir des personnes aidant à prendre le traitement pour améliorer l'observance, en impliquant de manière continue les parents, les amis et/ou les membres de la communauté du patient dans le soutien en matière d'observance. Dans les pays en voie de développement, la couverture en matière de TAR reste faible en comparaison du poids de la morbidité causée par le VIH. D'importantes leçons, présentées ci-dessous, ont néanmoins été apprises et peuvent être intégrées dans les nouveaux programmes ou dans les programmes en cours d'expansion.

- Les médicaments doivent être fournis gratuitement aux personnes qui n'ont pas les moyens de les payer, par le biais de subventions ou d'autres stratégies de financement. L'observance peut être améliorée par la fourniture gratuite d'ARV à l'endroit même où sont fournis les soins¹⁸⁵. Des données récentes provenant d'études menées au Botswana, au Sénégal et dans d'autres pays africains montrent que le partage des coûts porte préjudice à l'observance à long terme^{187 188}. Ces questions doivent faire l'objet de recherches supplémentaires.
- Les membres de la famille et de la communauté doivent être partie prenante dans les programmes de sensibilisation en matière d'observance et pour entretenir celle-ci. Il peut être utile d'organiser des visites à domicile quand les membres de la famille sont informés de la séropositivité du patient. Il est primordial de réduire le stigma par le biais d'un soutien psychosocial.
- Il est souhaitable d'organiser une prise en charge au niveau de la famille quand plusieurs de ses membres sont infectés par le VIH, plus encore quand ce sont la mère et l'enfant qui en sont infectés.
- On peut utiliser des boîtes à comprimés et des co-blisters.
- On peut suivre une stratégie de traitement sous surveillance directe (DOT) ou sous surveillance directe modifiée (DOT modifié). De telles approches requièrent d'importantes ressources et sont complexes à mettre en place à la fois sur une grande échelle et pour un TAR qui durera pour toute la vie. En revanche, elles peuvent être adaptées à certains groupes de population (les CDI) ou pour former les patients en début de traitement.
- Des stratégies sont nécessaires pour atteindre les communautés marginalisées.

Au niveau programmatique, il est crucial de s'assurer que l'on dispose de stocks d'ARV suffisants et d'une capacité de stockage adéquate, et d'allouer les ressources nécessaires pour fournir un conseil culturellement adapté en matière d'observance.

Après l'accouchement, un soutien spécifique peut être nécessaire chez les femmes pour garantir l'observance de leur traitement : occupées par leur nouveau-né, il est possible qu'elles ne prêtent pas une attention suffisante à leur propre santé.

L'observance chez les enfants pose des problèmes particuliers, notamment quand les familles se retrouvent désunies suite à des problèmes de santé, à des problèmes économiques ou politiques. Les programmes de prise en charge centrés sur la famille constituent l'une des meilleures approches pour garantir la santé de l'enfant. Il est indispensable d'améliorer les formes galéniques pédiatriques et de les rendre plus largement disponibles. Quand cela est possible, le traitement des enfants doit correspondre à celui des adultes pour pouvoir ainsi fournir plus facilement des soins à l'ensemble de la famille.

17. POURSUITE OU ARRÊT DU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS AYANT REÇU DE NOMBREUX TRAITEMENTS

Ces recommandations portant sur le TAR s'inscrivent dans le cadre d'une approche de santé publique, elles ne prennent en considération que les schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention basés sur les trois classes de médicaments ARV pris par voie orale. Mais lorsque les programmes auront gagné en maturité et que les ARV seront de fait accessibles à la population, les cas d'échecs thérapeutiques sous schéma de deuxième intention se révéleront de plus en plus nombreux. Les traitements de troisième, quatrième et cinquième intention existent dans les pays industrialisés, où l'on dispose d'une prise en charge individualisée des patients, de tests de mesure de la charge virale et de résistance en routine, et d'un accès à l'ensemble des ARV ayant reçu une licence de mise sur le marché.

En l'absence d'option alternative, quand un patient commence à présenter des signes d'échec thérapeutique sous schéma de deuxième intention, le schéma thérapeutique en échec doit être poursuivi à moins que des problèmes de toxicités ou d'interactions médicamenteuses ne viennent encore compliquer la situation du patient [B-IV]. Même en cas d'échec thérapeutique, le traitement peut conserver une certaine activité antivirale résiduelle, et les mutations de résistance aux médicaments peuvent diminuer la capacité du virus à se répliquer, diminuant ainsi peut être par là sa capacité répliquative et sa pathogénicité. De tels effets se retrouvent plus particulièrement lors de mutations de type M184V associées à l'utilisation de 3TC ou de FTC et de mutations liées à l'utilisation d'IP. En cas d'échec virologique, l'arrêt du traitement peut être associé à une chute accélérée du nombre des CD4 et à la survenue de complications liées à des maladies opportunistes.

Quand ont été épuisées toutes les possibilités de traitements ARV et toutes les options de traitement des OI, qu'une infection par le VIH à un stade avancé a de toute évidence conduit le patient en phase terminale, que le traitement produit des effets indésirables pénibles voire intolérables, il devient raisonnable d'arrêter les ARV et de mettre en place un traitement palliatif, tout en élaborant un plan de prise en charge de fin de vie.

Au niveau de la population, il est difficile d'élaborer des options de sauvetage après échec thérapeutique du traitement de deuxième intention, lorsque les trois classes de médicaments ARV disponibles sous forme orale ont été épuisées. Pour ces patients ayant reçu de nombreux traitements, la prise en charge individuelle ne peut être faite qu'en fonction des alternatives d'ARV (difficiles à obtenir dans le secteur public des pays aux ressources limitées) et des tests biologiques dont on dispose, comme les tests de résistance. Un traitement de sauvetage ne sera possible que le jour où un éventuel et nouvel ARV verra le jour. La recherche en matière de développement de médicaments doit prendre en considération les besoins des patients en échec thérapeutique en situation de ressources limitées.

18. PRÉVENTION ET ÉVALUATION DE LA RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS ANTI-VIH

L'expansion des programmes de TAR s'accompagnera inévitablement de la survenue de résistances aux médicaments anti-VIH, un phénomène qui s'est déjà vu dans tous les pays où le traitement antirétroviral est entré dans la pratique courante. On redoute que l'élargissement rapide de l'accès au TAR dans les pays aux ressources limitées ait pour conséquence la survenue rapide et incontrôlée de résistances aux médicaments anti-VIH¹⁸⁹.

Dans ces pays, la prévention de la résistance aux médicaments anti-VIH pourrait être réduite par plusieurs facteurs. Tout d'abord, il est probable que le passage d'un schéma thérapeutique de première intention à un schéma thérapeutique de deuxième intention se fasse sur la base d'un échec clinique : chez certains patients, le virus aura continué à se répliquer de façon très rapide sur une durée allant de plusieurs jours à plusieurs mois tout en continuant à subir l'effet d'une pression médicamenteuse ; ces patients présenteront donc un niveau très élevé de résistance à certains médicaments ou à certaines classes de médicaments contenus dans les schémas thérapeutiques de première intention. Lorsque les schémas thérapeutiques de deuxième intention deviennent disponibles, pour choisir les INTI les plus appropriés à associer avec un médicament de la classe des IP qui entreront dans leur composition, il est important alors que chaque pays dispose d'informations relatives à l'ensemble de la population. D'autres facteurs augmentent encore le risque de survenue de résistances, notamment le faible nombre de personnel de santé et d'établissements capables de fournir le TAR, ainsi que les difficultés à garantir l'approvisionnement en médicaments en cas d'expansion rapide des programmes. Certains aspects des programmes présentés dans les pays aux ressources limitées pourraient cependant limiter ce risque. Le TAR peut être fourni avec succès grâce à la mise en place, au niveau national, de directives rationnelles en matière de TAR sur la base des « Trois Principes »¹⁹⁰ (*un* cadre national commun de lutte contre le SIDA, *un* organisme national de coordination de la riposte au SIDA, et *un* système commun de suivi et d'évaluation à l'échelon national). Dans les pays aux ressources limitées, l'utilisation de schémas thérapeutiques de première intention optimaux, simplifiés et hautement actifs, peut contribuer à atteindre un fort niveau de suppression virale au niveau de la population. Là où les schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention sont standardisés pour le public et souvent présentés sous forme d'associations de médicaments en doses fixes, il est peu probable que l'on utilise une succession de schémas thérapeutiques incapables de supprimer la réplication virale. Le fait que seul un nombre limité de schémas thérapeutiques sont disponibles peut permettre de réduire le nombre de prescriptions aberrantes et de changements inutiles de schéma thérapeutique. Enfin, dans les pays aux ressources limitées, lorsque les programmes sont standardisés et coordonnés au niveau national, des modifications en vue d'améliorer à grande échelle certaines pratiques programmatiques peuvent être mises en place assez rapidement. Nombre d'organisations et de pays ont développé un système de suivi des variables clés du traitement afin de réaliser un suivi des programmes¹⁹¹ ; ces variables sont de plus souvent utiles pour évaluer la survenue de résistance aux médicaments anti-VIH.

En sus de cette liste de mesures d'ordre général, l'OMS recommande que les plans nationaux de prévention et de traitement du VIH intègrent une stratégie spécifique visant à évaluer et à limiter la survenue de résistance aux médicaments anti-VIH. Les objectifs de la stratégie de l'OMS pour les pays en matière de résistance aux médicaments anti-VIH sont les suivants : (1) utiliser une méthodologie standard pour évaluer de façon régulière la survenue et la transmission de résistances aux médicaments anti-VIH au niveau de la population ; (2) mettre en place une évaluation en continu des facteurs liés aux programmes de TAR potentiellement associés à la survenue de résistances aux médicaments anti-VIH ; et (3) favoriser l'élaboration de recommandations basées sur des données réelles visant à assurer le maintien de l'efficacité des schémas thérapeutiques de TAR et à limiter la transmission de résistances aux médicaments anti-VIH.

Regroupant différentes organisations et plus de 50 experts travaillant dans le domaine clinique, biologique, épidémiologique ou de la recherche sur la résistance aux médicaments anti-VIH, un réseau mondial OMS/HIVResNet a été mis au point. Son objectif est de développer et de mettre en place cette stratégie. Auprès de l'OMS et du réseau des laboratoires œuvrant dans les études en matière de génotype, ses différents membres contribuent à développer des protocoles et des recommandations, des critères et des outils d'évaluation, ainsi qu'une base de données au niveau mondial. Les membres aident aussi l'OMS à fournir une assistance technique aux pays pour mettre en place la stratégie en matière de résistances aux médicaments anti-VIH.

Prévenir, quand elles peuvent être évitées, la survenue et la transmission de résistances aux médicaments anti-VIH au niveau de la population

Dans le cadre d'une approche de santé publique, les principes de l'OMS ayant pour objectif une réduction de la survenue de résistances aux médicaments anti-VIH sont les suivants :

- rendre le TAR accessible, prescrit et utilisé de façon appropriée ;
- favoriser l'observance ;
- soutenir la prévention de la transmission du VIH ;
- réagir de façon adéquate aux résultats de la surveillance et du suivi des résistances aux médicaments anti-VIH.

Ces principes sont à intégrer dans les éléments suivants du programme :

- création dans chaque pays d'un groupe de travail national sur la résistance aux médicaments anti-VIH, réunis à la demande du ministère de la santé ou du comité national de lutte contre le SIDA, et visant à planifier et mettre en place une stratégie coordonnée de prévention et d'évaluation de la résistance aux médicaments anti-VIH ;
- utilisation de schémas thérapeutiques de TAR standards et hautement efficaces ;
- contrôle de qualité des ARV ;
- approvisionnement adéquat et continu en médicaments ;
- enregistrement standardisé et individuel des données sur le traitement ;
- soutien et suivi de l'observance du traitement ;
- élimination des facteurs empêchant un accès continu aux soins ;
- création de liens entre les programmes de prévention et les programmes de TAR afin de réduire la transmission secondaire du VIH ;
- surveillance de la résistance aux médicaments anti-VIH afin d'évaluer les résistances transmises chez les personnes nouvellement infectées par le VIH dans des zones géographiques spécifiques de chaque pays ;
- enquêtes sur la survenue de résistances aux médicaments anti-VIH dans des sites sentinelles de TAR, mais aussi sur les facteurs qui s'y rapportent au niveau des programmes ;
- suivi institutionnalisé de certains indicateurs d'alerte rapide clés pouvant être améliorés au niveau programmatique afin de minimiser la survenue de résistances aux médicaments anti-VIH.

Surveillance de la résistance aux médicaments anti-VIH transmise

En situation de ressources limitées, des modèles ont montré qu'il était peu probable de retrouver une transmission importante de résistances aux médicaments anti-VIH au cours des premières années de l'élargissement de l'accès au TAR¹⁹². L'OMS recommande qu'un minimum de moyens soit alloué à la surveillance de la transmission de résistances aux médicaments anti-VIH, ceci pour connaître le moment où la transmission de résistances est suffisamment importante pour être détectée et savoir à quel moment il faut envisager des mesures supplémentaires de prévention et d'évaluation. La méthodologie utilise ce qui reste d'échantillons disponibles, provenant si possible de personnes ayant participé à des enquêtes de séroprévalence et qui ont de bonnes chances d'avoir été infectées récemment, c'est-à-dire des personnes de moins de 25 ans et, s'il s'agit de femmes enceintes, au cours de leur première grossesse. La preuve qu'il s'agit d'une infection récente (en disposant d'un résultat valide de laboratoire qui indique effectivement une infection récente) est un critère supplémentaire.

Un analyse de séquence de la région *pol* est réalisée sur les reliquats d'un maximum de 47 échantillons consécutifs (provenant de personnes infectées par le VIH et éligibles) pour chaque région géographique spécifique. La prévalence des résistances est classée par catégories - par médicament et par classe de médicaments - pour chaque région : en dessous de 5%, entre 5 et 15%, supérieure à 15%. Lorsqu'on ne dispose pas d'échantillons d'enquêtes de séroprévalence, on peut recourir à des échantillons utilisés pour le diagnostic de personnes qui ont de bonnes chances d'avoir été infectées récemment. Les résultats des tests effectués sur les échantillons provenant de sites de même nature au sein d'une même région peuvent être regroupés ; a contrario on ne doit pas regrouper des échantillons provenant de sites de types différents (ex. : cliniques anténatales, centres de conseil et de dépistage, services de prise en charge des maladies sexuellement transmissibles) ou de régions différentes à l'intérieur d'un même pays. Dans les pays où le risque de transmission de résistances aux médicaments anti-VIH varie selon les groupes à risques d'exposition au VIH, les enquêtes initiales doivent se concentrer sur les populations présentant le risque le plus élevé.

Il est recommandé de mettre en place des actions de santé publique spécifiques en fonction des catégories de prévalence de la résistance aux différents médicaments ou aux différentes classes de médicaments. Le résultat des enquêtes sur la résistance peut contribuer à choisir avec soins les meilleurs schémas thérapeutiques de TAR et à décider de certaines stratégies de prévention (prophylaxie par utilisation de TAR avant ou après exposition, prévention de la transmission mère-enfant du VIH).

Suivi de la survenue de résistances aux médicaments anti-VIH dans les populations traitées dans des sites de TAR sentinelles, et évaluation des facteurs des programmes de TAR liés à ce phénomène

L'objectif du suivi sentinelle de la résistance aux médicaments anti-VIH est d'évaluer si les programmes de TAR parviennent à en minimiser la survenue au cours de la première année de traitement, et d'évaluer les facteurs associés à sa prévention au sein de ces mêmes programmes. Pour chaque pays, l'OMS recommande de sélectionner des sites sentinelles de TAR qui soient représentatifs des différents types de services, relativement à la localisation géographique, aux ressources disponibles, aux populations traitées et aux schémas thérapeutiques utilisés. La méthodologie de l'évaluation à partir de cohortes est conçue pour être intégrée dans le fonctionnement habituel des sites de TAR, avec un minimum de collecte de données et des tests de génotypage faits sur les reliquats d'échantillons prélevés pour le suivi habituel.

Une cohorte de patients commençant un schéma thérapeutique de première intention est évaluée avant le début du traitement et après 12 mois de traitement, ou selon certains critères de jugement avant 12 mois. Un échantillon de 96 sujets est inclus dans chaque site sentinelle. Parce que les personnes qui commencent un schéma thérapeutique de première intention en situation de ressources limitées ont peut-être déjà pris des ARV ou fait l'objet de transmission de résistances, l'évaluation comprend un séquençage des régions appropriées du gène *pol* du VIH avant traitement, ainsi qu'un recueil de données concernant à la fois les antécédents de prise d'ARV, le schéma thérapeutique initial et les éventuels changements de traitement. Un échantillon de sang est prélevé pour connaître la charge virale et réaliser un génotypage à la recherche de résistances aux médicaments anti-VIH à l'étape suivante : passage éventuel à un schéma thérapeutique de deuxième intention, ou tous les 12 mois pour les patients qui continuent à recevoir un schéma thérapeutique de première intention (y compris en cas de substitution). Les autres critères de jugement peuvent inclure le nombre de perdus de vue, de décès, d'arrêts du TAR ou de transferts dans un autre service de TAR. Ne pouvant évaluer le statut de résistance aux médicaments anti-VIH chez les personnes décédées ou transférées dans un autre service de TAR, les données les concernant ne peuvent donc être incluses ni dans le numérateur, ni dans le dénominateur. Pour toutes les personnes participant à l'évaluation, on fait des mesures standardisées de l'observance au traitement et on collecte des données pour savoir si elles sont venues en temps voulu à leurs rendez-vous de consultation et pour prendre leurs ARV. La continuité de la disponibilité des ARV est évaluée au niveau des sites de TAR concernés.

L'absence de résistance aux médicaments anti-VIH est définie par une suppression de la charge virale au moment du second prélèvement sanguin ; les différentes formes de résistance sont analysées en cas de détection d'une charge virale. On note les différents facteurs potentiellement associés à la survenue de résistances et on les analyse en fonction des différents critères de jugement. Ces facteurs comprennent l'exposition aux ARV, les défaillances dans le suivi des rendez-vous de consultation et pour prendre les ARV, les pratiques en matière de prescription des ARV, le manque de continuité dans l'approvisionnement en médicaments dans le site en question. On évaluera aussi l'association entre les différentes formes de mutations de résistance et les différents sous-types de VIH-1, si le nombre de personnes testées est suffisant. Les résultats seront utilisés pour recommander les schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention optimaux, pour donner des indications quant au moment opportun pour changer de schéma thérapeutique au niveau de la population, et sur les actions spécifiques à mener pour améliorer les résultats dans les cliniques sentinelles.

Indicateurs d'alerte rapide de résistance aux médicaments anti-VIH

L'OMS suggère que les pays mesurent de façon régulière les variables appropriées associées à la prévention de la résistance aux médicaments anti-VIH, notamment les pratiques en matière de prescription, l'observance, l'assiduité des patients pour assister aux rendez-vous de consultation et collecter leurs médicaments, et la continuité dans l'approvisionnement en médicaments. L'OMS et ses collaborateurs du réseau OMS/HIVResNet offrent une assistance technique aux États Membres pour la planification et la mise en place de stratégies en matière de résistance aux médicaments anti-VIH. Ceci comporte le développement de protocoles et de bases de données concernant la résistance aux médicaments anti-VIH, l'évaluation et l'accréditation de laboratoires pour réaliser les tests de génotypage de résistance aux médicaments anti-VIH, l'analyse des données de résistance aux médicaments anti-VIH et la production de rapports nationaux sur le sujet.

19. ORIENTATIONS FUTURES POUR AMÉLIORER L'ACCÈS AU TRAITEMENT EN SITUATION DE RESSOURCES LIMITÉES

Des progrès considérables ont été réalisés au cours des dernières années pour que l'élargissement de l'accès au TAR devienne une réalité dans les pays en voie de développement. Mais il reste encore beaucoup à faire. Tout doit être mis en œuvre pour que les personnes sous traitement puissent continuer à en bénéficier de façon durable. Il faut aussi mobiliser les ressources nécessaires et mettre en place des systèmes adéquats afin que les personnes qui requièrent un traitement mais n'en bénéficient pas aient accès à celui-ci. Une partie importante des ressources disponibles risque d'être utilisée du fait du coût élevé des médicaments nécessaires au passage à un schéma thérapeutique de deuxième intention ou du coût élevé des nouveaux médicaments entrant dans la composition de nouveaux schémas thérapeutiques de première intention. L'accès universel au TAR ne pourra devenir une réalité que si l'on trouve des solutions appropriées pour rendre accessibles les médicaments nécessaires aux traitements.

Du fait des problèmes de toxicités et de résistance, la liste actuelle des médicaments devra être élargie pour disposer de nouvelles options de traitement. De tous côtés, des efforts doivent être faits pour réduire le prix de ces médicaments et pour s'assurer que les ARV sont produits et utilisés sous la forme galénique la plus appropriée. Il faut aussi prendre toutes les mesures nécessaires afin que ces médicaments reçoivent le plus rapidement possible une autorisation de mise sur le marché, une fois approuvés par les autorités de réglementation pharmaceutique nationales. Ceci comprend l'approbation rapide des médicaments présents sur la liste de préqualification de l'OMS, régulièrement mise à jour.

Il y a des besoins urgents en matière de moyens de diagnostic. La fabrication de tests de numération des CD4 bon marché et précis, disponibles à grande échelle, est une priorité. De même, il faut développer et mettre en œuvre des méthodes abordables de mesure de la charge virale. Les tests de numération des CD4 et de mesure de la charge virale (ARN-HIV-1) ne sont pas un luxe. Ce sont des instruments importants pour offrir les meilleurs soins possibles dans le cadre d'une approche de santé publique, leurs mesures sont un aide inestimable pour aider à la réussite d'un programme et en faire le suivi. En situation de ressources limitées, il est indispensable que les administrateurs de programmes et les médecins puissent orienter la façon dont ils traitent et suivent l'infection par le VIH par des études de recherche clinique et opérationnelle.

Nous espérons que cette édition des (recommandations de l'OMS sur le TAR pour l'adulte et l'adolescent) leur sera d'un intérêt immédiat dans leur travail quotidien, tout en permettant une avancée dans le domaine afin qu'un nombre toujours plus élevé de personnes puisse rapidement bénéficier d'un traitement et pour l'amélioration des normes de soins de millions de séropositifs dans le monde entier.

ANNEXE 1. CLASSIFICATION DE LA MALADIE À VIH CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT (STADES CLINIQUES OMS)

Stade clinique 1
Asymptomatique Lymphadénopathie généralisée persistante
Stade clinique 2
Perte de poids modérée inexplicée ^a (< 10 % du poids estimé ou mesuré) ^b Infections récurrentes de voies respiratoires supérieures (sinusite, amygdalite, otite moyenne et pharyngite) Zona Chéilite angulaire Ulcérations buccales récurrentes Prurigo Dermite séborrhéique Infections fongiques de l'ongle
Stade clinique 3
Perte de poids sévère inexplicée ^a (> 10 % du poids estimé ou mesuré) Diarrhée chronique inexplicée ^a depuis plus d'un mois Fièvre persistante inexplicée ^a (plus de 37,5 °C, intermittente ou constante, depuis plus d'un mois) Candidose buccale persistante Leucoplasie chevelue de la cavité buccale Tuberculose pulmonaire (actuelle) Infections bactériennes graves (par exemple pneumonie, empyème, pyomyosite, infection ostéoarticulaire, méningite ou bactériémie) Stomatite ou gingivite nécrosante aiguë ou parodontite nécrosante aiguë Anémie (< 8 g/dl), neutropénie (< 0,5 × 10 ⁹ par litre) et/ou thrombocytopénie chronique (< 50 × 10 ⁹ par litre) inexplicées

Stade clinique 4 °

Syndrome cachectique dû au VIH
Pneumonie à Pneumocystis
Pneumonie bactérienne récurrente
Infection herpétique chronique (bucco-labiale, génitale ou ano-rectale de durée supérieure à un mois, ou viscérale quel que soit le site)
Candidose œsophagienne (ou candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire)
Tuberculose extrapulmonaire
Sarcome de Kaposi
Infection à cytomégalo­virus (rétinite ou infection d'autres organes)
Toxoplasmose cérébrale
Encéphalopathie à VIH
Cryptococcose extrapulmonaire (y compris méningite)
Infection mycobactérienne non tuberculeuse disséminée
Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Cryptosporidiose chronique
Isosporose chronique
Mycose disséminée (coccidioïdomycose ou histoplas­mose)
Septicémie récurrente (y compris à Salmonella non typhoïdique)
Lymphome cérébral ou lymphome non hodgkinien à cellules B
Carcinome invasif du col de l'utérus
Leishmaniose atypique disséminée
Néphropathie symptomatique associée au VIH ou myocardiopathie symptomatique associée au VIH

- a Qui n'est pas expliqué(e) par une autre affection.
- b L'estimation du poids chez la femme enceinte doit tenir compte de la prise de poids liée à la grossesse.
- c Certaines autres affections spécifiques peuvent être incluses dans les classifications régionales, par exemple la réactivation de la trypanosomiase américaine (méningo-encéphalite et/ou myocardite) dans la Région OMS des Amériques, la pénicillinose en Asie et la fistule recto-vaginale associée au VIH en Afrique.

Source: *Revised WHO clinical staging and immunological classification of HIV and case definition of HIV for surveillance*. 2006.

ANNEXE 2. CRITÈRES DE RECONNAISSANCE DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES LIÉS AU VIH CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT

Événement clinique	Diagnostic clinique	Diagnostic définitif
Stade clinique 1		
Asymptomatique	Absence de symptômes liés au VIH et absence de signes à l'examen clinique	Sans objet
Lymphadénopathie généralisée persistante	Adénopathies indolores > 1 cm en deux ou plusieurs sites extra-inguinaux non contigus, en l'absence de cause connue et de durée > 3 mois	Histologie
Stade clinique 2		
Perte de poids modérée inexpliquée (< 10% du poids)	Perte de poids inexpliquée ; pendant la grossesse, absence de prise de poids	Perte de poids documentée < 10 % du poids corporel
Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures (infection actuelle plus un ou plusieurs épisodes infectieux au cours des six derniers mois)	Ensemble de symptômes, par exemple douleur faciale unilatérale avec écoulement nasal (sinusite), inflammation douloureuse du tympan (otite moyenne) ou pharyngo-amygdalite sans signes d'infection virale (tels que coryza ou toux)	Examens de laboratoire si possible, par exemple culture du liquide biologique approprié
Zona	Eruption vésiculeuse douloureuse sur le trajet d'un dermatome, de localisation unilatérale	Diagnostic clinique
Chéilite angulaire	Fissures ou crevasses à la commissure des lèvres non dues à une carence martiale ou vitaminique, répondant habituellement au traitement antifongique	Diagnostic clinique
Ulcérations buccales récurrentes (deux épisodes ou plus au cours des six derniers mois)	Ulcérations aphteuses, classiquement douloureuses, avec halo inflammatoire et pseudomembrane gris-jaunâtre	Diagnostic clinique

Événement clinique	Diagnostic clinique	Diagnostic définitif
Prurigo	Lésions papuleuses prurigineuses, souvent avec pigmentation post-inflammatoire marquée	Diagnostic clinique
Dermite séborrhéique	Affection cutanée prurigineuse, avec formation de squames et touchant particulièrement les zones pileuses (cuir chevelu, aisselles, partie supérieure du tronc et aine)	Diagnostic clinique
Infections fongiques de l'ongle	Paronychie (lit unguéal rouge, tuméfié et douloureux) ou onycholyse (détachement de l'ongle du lit unguéal) des ongles de la main (apparition de taches blanches, en particulier sur la partie proximale de la lame unguéale, avec épaissement et détachement de l'ongle)	Culture fongique d'ongle ou de prélèvements unguéaux
Stade clinique 3		
Perte de poids sévère inexplicable (plus de 10 % du poids)	Perte de poids inexplicable (> 10 % du poids corporel) et amaigrissement visible de la face, de la taille et des extrémités, avec émaciation visible ou indice de masse corporelle < 18,5 kg/m ² ; pendant la grossesse, la perte de poids peut être masquée	Perte de poids documentée supérieure à 10% du poids corporel
Diarrhée chronique inexplicable depuis plus d'un mois	Diarrhée chronique (selles molles ou liquides trois fois par jour ou plus) depuis plus d'un mois	N'est pas nécessaire Trois selles ou plus observées et documentées comme non moulées et recherche d'agents pathogènes négative lors de deux ou plusieurs examens des selles

Événement clinique	Diagnostic clinique	Diagnostic définitif
Fièvre persistante inexplicée (intermittente ou constante et de durée supérieure à un mois)	Fièvre ou sueurs nocturnes depuis plus d'un mois, de façon intermittente ou constante, ne répondant pas aux antibiotiques ni aux antipaludiques, sans autre foyer évident de maladie rapporté ou trouvé à l'examen. Dans les zones impaludées, il faut exclure le diagnostic de paludisme.	Température > 37,5°C documentée, avec hémoculture négative, coloration de Ziehl-Nielsen négative, frottis sanguin négatif pour la recherche des parasites du paludisme, radiographie pulmonaire normale ou inchangée et absence d'autre foyer évident d'infection
Candidose buccale persistante	Plaques persistantes ou récurrentes blanc-crème d'aspect caséux, se détachant par raclage (forme pseudomembraneuse) ou plaques rouges sur la langue, le palais ou la face interne des joues, habituellement douloureuses spontanément ou à la palpation (forme érythémateuse)	Diagnostic clinique
Leucoplasie chevelue de la cavité buccale	Petites lésions blanchâtres linéaires ou contournées sur les bords latéraux de la langue, ne se détachant pas par raclage	Diagnostic clinique
Tuberculose pulmonaire (en cours)	Symptômes chroniques (depuis moins de 2-3 semaines) : toux, hémoptysie, essoufflement, douleur thoracique, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes PLUS soit un frottis d'expectorations positif SOIT un frottis de crachats négatif ET une radiographie pulmonaire compatible avec le diagnostic de tuberculose pulmonaire (avec notamment infiltration des lobes supérieurs, cavités, fibrose pulmonaire et rétraction). Absence de signes de maladie extrapulmonaire.	Isolement de <i>M. tuberculosis</i> sur culture d'expectorations, ou histologie ou biopsie pulmonaire (en présence de symptômes compatibles avec le diagnostic)

Événement clinique	Diagnostic clinique	Diagnostic définitif
Infection bactérienne grave (par exemple pneumonie, méningite, empyème, pyomyosite, bactériémie ou infection génitale haute grave)	Fièvre accompagnée de signes et symptômes spécifiques permettant de localiser l'infection, et réponse aux antibiotiques appropriés	Isolement de bactéries à partir de prélèvements cliniques appropriés (sites habituellement stériles)
Gingivite nécrosante aiguë ou parodontite nécrosante aiguë	Douleur sévère, ulcération des papilles interdentaires, déchaussement des dents, saignements spontanés, odeur fétide et perte rapide de tissu osseux et/ou de tissus mous	Diagnostic clinique
Anémie (< 8 g/dl), neutropénie (< 0,5 × 10 ⁹ par litre) ou thrombocytopénie (< 50 × 10 ⁹ par litre) chronique (plus d'un mois) inexplicables	Pas de diagnostic clinique présomptif	Diagnostic biologique et absence d'explication par d'autres affections non dues au VIH ; absence de réponse au traitement standard par antianémiques, antipaludiques ou anthelminthiques selon les directives thérapeutiques nationales appropriées, les directives de l'OMS pour la prise en charge intégrée des maladies de l'adulte et de l'adolescent (IMA) ou autres directives pertinentes
Stade clinique 4		
Syndrome cachectique dû au VIH	Perte de poids involontaire inexplicable (>10 % du poids corporel) avec émaciation visible ou indice de masse corporelle < 18,5 PLUS soit diarrhée chronique inexplicable (selles molles ou liquides trois fois ou plus par jour) depuis plus d'un mois OU fièvre ou sueurs nocturnes depuis plus d'un mois sans autre cause et ne répondant pas aux antibiotiques ni aux antipaludiques ; dans les zones impaludées, il faut exclure le diagnostic de paludisme	Perte de poids documentée > 10 % du poids corporel PLUS deux ou plusieurs selles non moulées négatives lors de la recherche d'agents pathogènes OU température documentée > 37,5 °C en l'absence d'autre cause de maladie, hémoculture négative, frottis sanguin négatif pour la recherche des parasites du paludisme et radiographie pulmonaire normale ou inchangée

Événement clinique	Diagnostic clinique	Diagnostic définitif
Pneumonie à <i>Pneumocystis</i>	Dyspnée d'effort ou toux non productive d'apparition récente (au cours des trois derniers mois), tachypnée et fièvre ET radiographie pulmonaire montrant des signes d'infiltration interstitielle bilatérale diffuse ET absence de signes de pneumonie bactérienne, râles crépitants bilatéraux à l'auscultation avec ou sans diminution du débit d'air	Cytologie ou immuno-microscopie de fluorescence sur expectorations provoquées ou lavage broncho-alvéolaire, ou histologie du tissu pulmonaire
Pneumonie bactérienne récurrente (l'épisode actuel plus au moins un autre épisode au cours des six derniers mois)	Épisode actuel plus un ou plusieurs épisodes au cours des six derniers mois. Symptômes d'apparition brutale (< 2 semaines) (par exemple fièvre, toux, dyspnée ou douleur thoracique) PLUS nouvelle condensation à l'examen clinique ou à la radiographie pulmonaire. Réponse aux antibiotiques	Culture positive ou test de recherche d'antigène positif pour un micro-organisme compatible avec le diagnostic
Infection herpétique chronique (bucco-labiale, génitale ou ano-rectale) de durée supérieure à un mois, ou viscérale quelle que soit la durée	Ulcération ano-génitale ou bucco-labiale évolutive, douloureuse ; lésions provoquées par une infection récurrente par le virus de l'herpès et durant depuis plus d'un mois. Notion d'épisodes passés. L'infection herpétique viscérale nécessite un diagnostic définitif	Culture positive ou recherche de l'ADN (par PCR) du virus herpétique ou cytologie ou histologie compatibles avec le diagnostic
Candidose œsophagienne	Douleur rétrosternale ou difficulté de déglutition (aliments et liquides) d'apparition récente, avec candidose buccale	Aspect macroscopique à l'endoscopie ou à la bronchoscopie, ou examen microscopique ou histologie

Événement clinique	Diagnostic clinique	Diagnostic définitif
Tuberculose extrapulmonaire	Signes généraux (par exemple fièvre, sueurs nocturnes, asthénie et perte de poids). Les autres signes de tuberculose extrapulmonaire ou disséminée varient selon la localisation : atteinte de la plèvre, du péricarde ou du péritoine, méningite, adénopathies médiastinales ou abdominales ou ostéite. L'infection discrète des ganglions lymphatiques périphériques par <i>Mycobacterium tuberculosis</i> est considérée comme une forme moins grave de tuberculose extrapulmonaire.	Isolement de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ou histologie compatible sur un prélèvement de localisation appropriée OU signes radiologiques de tuberculose miliaire (petites opacités miliaires diffuses, de répartition uniforme ou micronodules visibles sur la radiographie pulmonaire)
Sarcome de Kaposi	Aspect macroscopique caractéristique de plaques cutanées ou bucco-pharyngées persistantes, planes au début, de couleur rose ou rouge-violacé, évoluant habituellement en plaques ou nodules violacés.	Aspect macroscopique à l'endoscopie ou à la bronchoscopie, ou histologie.
Maladie à cytomégalovirus (de localisation autre que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques)	Rétinite seulement : peut être diagnostiquée par un clinicien expérimenté. Lésions oculaires typiques à l'examen du fond d'œil : taches blanches à bord net, à extension centrifuge, souvent sur le trajet des vaisseaux, associées à une vasculite, une hémorragie et une nécrose rétinienne.	Histologie compatible ou mise en évidence du cytomégalovirus dans le liquide céphalo-rachidien par culture ou recherche de l'ADN (par PCR)
Toxoplasmose cérébrale	Apparition récente d'une anomalie neurologique focale ou diminution du niveau de conscience ET réponse en 10 jours à un traitement spécifique.	Sérologie positive pour les anticorps anti-toxoplasme ET (si possible) mise en évidence d'une ou plusieurs masses intracrâniennes par imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique).

Événement clinique	Diagnostic clinique	Diagnostic définitif
Encéphalopathie à VIH	Découverte clinique d'un dysfonctionnement cognitif et/ou moteur incapacitant, interférant avec les activités quotidiennes et évoluant sur plusieurs semaines ou mois, en l'absence d'une affection concomitante autre que l'infection à VIH qui pourrait expliquer les résultats	Diagnostic d'exclusion et (si possible) imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique)
Cryptococcose extrapulmonaire (y compris méningite)	Méningite : habituellement subaiguë, fièvre avec céphalées d'intensité croissante, signes méningés, confusion, troubles comportementaux, répondant au traitement anti-cryptocoque	Isolement de <i>Cryptococcus neoformans</i> sur un site extrapulmonaire ou test positif de recherche de l'antigène cryptococcique sur le liquide céphalo-rachidien ou le sang
Infection mycobactérienne non tuberculeuse disséminée	Pas de diagnostic clinique présomptif	Mise en évidence d'espèces mycobactériennes atypiques dans les selles, le sang, les liquides biologiques ou d'autres tissus, à l'exclusion du tissu pulmonaire
Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Pas de diagnostic clinique présomptif	Atteinte neurologique progressive (dysfonctionnement cognitif, troubles de la démarche/ de la parole, perte de vision, faiblesse des membres et paralysie des nerfs crâniens), avec lésions hypodenses de la substance blanche mises en évidence par l'imagerie cérébrale ou PCR sur le liquide céphalo-rachidien positive pour le polyomavirus (virus JC)
Cryptosporidiose chronique (avec diarrhée depuis plus d'un mois)	Pas de diagnostic clinique présomptif	Identification des kystes par examen microscopique des selles non moulées avec coloration de Ziehl-Nielsen modifiée

Événement clinique	Diagnostic clinique	Diagnostic définitif
Isosporose chronique	Pas de diagnostic clinique présumptif	Identification d' <i>Isospora spp.</i>
Mycose disséminée (coccidioïdomycose ou histoplasmosse)	Pas de diagnostic clinique présumptif	Histologie, détection de l'antigène ou culture de prélèvement clinique ou hémoculture
Septicémie récidivante (y compris à <i>Salmonella</i> non typhoïdique)	Pas de diagnostic clinique présumptif	Hémoculture
Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellules B) ou autres tumeurs solides associées au VIH	Pas de diagnostic clinique présumptif	Histologie sur prélèvements appropriés ou, pour les tumeurs cérébrales, imagerie cérébrale
Carcinome invasif du col de l'utérus	Pas de diagnostic clinique présumptif	Histologie ou cytologie
Leishmaniose atypique disséminée	Pas de diagnostic clinique présumptif	Diagnostic par examen histologique (visualisation des amastigotes) ou par culture à partir de tout prélèvement clinique approprié
Néphropathie associée au VIH	Pas de diagnostic clinique présumptif	Biopsie rénale
Myocardiopathie associée au VIH	Pas de diagnostic clinique présumptif	Cardiomégalie et signes d'insuffisance ventriculaire gauche confirmée par échocardiographie

Source: Revised WHO clinical staging and immunological classification of HIV and case definition of HIV for surveillance, 2006.

ANNEXE 3. DOSAGES DES ANTIRÉTROVIRAUX POUR L'ADULTE ET L'ADOLESCENT

Nom générique	Dose
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Abacavir (ABC)	300 mg deux fois par jour ou 600 mg une fois par jour
Zidovudine (AZT)	250–300 mg deux fois par jour
Emtricitabine (FTC)	200 mg une fois par jour
Didanosine (ddl) Comprimés tamponnés ou gélules gastro-résistantes ^a	> 60 kg : 400 mg une fois par jour < 60 kg : 250 mg une fois par jour
Lamivudine (3TC)	150 mg deux fois par jour ou 300 mg une fois par jour
Stavudine (d4T) ^b	>60 kg: 40 mg deux fois par jour <60 kg: 30 mg deux fois par jour
Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse	
Ténofovir	300 mg une fois par jour
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Efavirenz (EFV)	600 mg une fois par jour
Névirapine (NVP)	200 mg une fois par jour pendant 14 jours, puis 200 mg deux fois par jour
Inhibiteur de protéase	
Atazanavir + ritonavir (ATV/r)	300 mg + 100 mg une fois par jour
Fos-amprénavir + ritonavir (FPV/r)	700 mg + 100 mg deux fois par jour
Indinavir + ritonavir (IDV/r) ^c	800 mg + 100 mg deux fois par jour

Nom générique	Dose	
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) ^d	Gélules Lopinavir 133,3 mg / ritonavir 33,3 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Trois gélules deux fois par jour (400/100 mg deux fois par jour) • Quatre gélules deux fois par jour quand il est donné en combinaison avec de l'EFV ou de la NVP (533/133,33 mg deux fois par jour)
	Comprimés (forme galénique résistante à la chaleur) Lopinavir 200 mg / ritonavir 50 mg	Patients n'ayant jamais pris d'ARV <ul style="list-style-type: none"> • Deux comprimés deux fois par jour qu'il soit ou non donné combiné à de l'EFV ou de la NVP (400/100 mg deux fois par jour) Patients ayant déjà pris des ARV <ul style="list-style-type: none"> • Trois comprimés deux fois par jour quand il est donné combiné à de l'EFV ou de la NVP (600/150 mg deux fois par jour)
Nelfinavir (NFV)	1250 mg deux fois par jour	
Saquinavir + ritonavir (SQV/r) ^d	1000 mg + 100 mg deux fois par jour	

- a La dose de ddl doit être ajustée quand ce médicament est administré en même temps que du ténofovir. On ne dispose d'aucunes données pour étayer une recommandation sur les doses à utiliser quand le patient pèse moins de 60 kg (des études préliminaires de pharmacocinétique suggèrent qu'il faut utiliser 125 à 200 mg une fois par jour)¹⁹³. Les comprimés tamponnés de ddl ne doivent pas être pris à jeun.
- b Certains experts recommandent d'utiliser le d4T à la dose de 30 mg quel que soit le poids du patient.
- c Les autres dosages utilisés en clinique sont : 600 mg/100 mg¹⁹⁴ et 400 mg/100 mg^{195 196 197}.
- d Voir les modifications spécifiques des dose de lopinavir/r et de saquinavir + ritonavir en cas de tuberculose dans le chapitre 12.

ANNEXE 4. STOCKAGE DES ANTIRÉTROVIRAUX

Nom générique	Conditions de stockage
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Abacavir (ABC)	Température ambiante
Zidovudine (AZT)	Température ambiante
Didanosine (ddl)	Comprimés et gélules : température ambiante Une fois reconstituée, la poudre tamponnée doit être conservée au froid ; une fois reconstituée, la solution orale pour enfant est stable pour une durée de 30 jours si elle est conservée au froid.
Emtricitabine (FTC)	Température ambiante
Lamivudine (3TC)	Température ambiante
Stavudine (d4T)	Température ambiante. Une fois reconstituée, la solution orale doit être conservée au froid ; elle sera alors utilisable pendant une durée de 30 jours.
Stavudine (d4T) + lamivudine (3TC) + névirapine (NVP)	Température ambiante
Zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) + abacavir (ABC)	Température ambiante
Zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) + névirapine (NVP)	Température ambiante
Ténofovir (TDF)	Température ambiante
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Efavirenz (EFV)	Température ambiante
Névirapine (NVP)	Température ambiante

Nom générique	Conditions de stockage
Inhibiteurs de protéase	
Atazanavir (ATV)	Température ambiante
Indinavir (IDV)	Température ambiante
Fos-amprénavir (FPV)	Température ambiante
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) gélules	Conserver au froid en cas de stockage prolongé. Stable pendant 30 jours à température ambiante.
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Comprimés résistants à la chaleur	Température ambiante
Nelfinavir (NFV)	Température ambiante
Ritonavir (RTV)	Conserver les gélules au froid jusqu'à dispensation. Stable pendant 30 jours à température ambiante. La solution orale doit être conservée à température ambiante (ne pas la garder au froid).
Saquinavir gélules dures (SQV _{hgc})	Température ambiante
Définitions. Température ambiante = 15 à 30°C ; Conserver au froid = 2 à 8°C	

ANNEXE 5. MÉDICAMENTS AYANT DES INTERACTIONS AVEC LES ANTIRÉTROVIRAUX

ARV :	NVP	EFV	
Médicaments actif sur les mycobactéries			
Rifampicine	Taux de NVP ↓ de 20 à 58 %. Conséquences virologiques inconnues ; pourrait potentiellement augmenter le risque de toxicité hépatique. Les deux médicaments ne peuvent être donnés ensemble qu'en cas de suivi rigoureux.	Taux d'EFV ↓ de 25 %.	
Rifabutine	Taux de NVP ↓ 16 %. Pas d'ajustement des doses*.	Taux d'EFV inchangés. Taux de rifabutine ↓ de 35 %. ↑ la dose de rifabutine à 450–600 mg une fois par jour ou 600 mg trois fois par semaine. Donner une dose standard d'EFV.	
Clarithromycine	Aucune interaction.	Taux de clarithromycine ↓ de 39 %. Faire un suivi de l'efficacité ou utiliser un autre médicament.	
Antifongiques			
Kétoconazole	Taux de kétoconazole ↑ de 63 %. Taux de NVP ↑ de 15 à 30 %. Il est déconseillé d'administrer ensemble ces deux médicaments.	Pas de changement significatif des taux de kétoconazole et d'EFV.	

	LPV/r	NFV	SQV
	Aire sous la courbe du LPV ↓ de 75 %. Les deux médicaments ne doivent pas être administrés ensemble.	Taux de NFV ↓ de 82 %. Les deux médicaments ne doivent pas être administrés ensemble.	Taux de SQV ↓ de 84 %. Anomalies hépatiques sévères quand ils sont administrés ensemble. Les deux médicaments ne doivent pas être administrés ensemble.
	Aire sous la courbe de la rifabutine ↑ par un facteur trois. Diminuer la dose de rifabutine à 150 mg une fois par jour ou trois fois par semaine. Donner une dose standard de LPV/r.	Taux de NFV ↓ de 82 %. Les deux médicaments ne doivent pas être administrés ensemble.	Taux de SQV ↓ de 40 %. Contraindiqué sauf si l'on utilise du SQV/RTV. Diminuer la dose de rifabutine à 150 mg une fois par jour ou trois fois par semaine.
	Aire sous la courbe de la clarithromycine ↑ de 75 %. Ajuster les doses de clarithromycine en cas d'anomalie rénale.	Pas de données.	Sans RTV, taux de clarithromycine ↑ de 45 %, taux de SQV ↑ de 177 %. Taux de clarithromycine peut ↑ de 75 % avec RTV. Pas de modification des doses de clarithromycine en cas d'utilisation de SQV non potentialisé. Pas de données en cas d'utilisation de SQV potentialisé en cas d'anomalie rénale.
	Aire sous la courbe du LPV ↑. Taux de kétoconazole ↑ par un facteur trois. La dose de kétoconazole ne doit pas dépasser 200 mg/jour.	Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses.	Taux de SQV ↑ par un facteur trois. Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses si administré sous forme non potentialisée. Pas de données sur l'administration de SQV potentialisé par le RTV (le RTV à dose thérapeutique peut augmenter les taux de kétoconazole par un facteur trois).

ARV :	NVP	EFV	
Fluconazole	Cmax, aire sous la courbe, Cmin de la NVP ↑ de 100 %. Pas de changement des taux de fluconazole. Le risque de toxicité hépatique pourrait être augmenté en cas d'administration concomitante ; un suivi de la toxicité de la NVP doit être mis en place.	Pas de données.	
Intraconazole	Pas de données.	Pas de données.	
Contraceptifs oraux			
Éthinylestradiol	Taux d'éthinylestradiol ↓ de 20 %. Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire.	Taux d'éthinylestradiol ↑ de 37 %. Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire.	
Anticonvulsivants			
Carbamazépine Phénytoïne	Non connu. Utiliser avec précautions.	Utiliser avec précautions. Un cas de diminution de concentration de l'EFV a été signalé.	

	LPV/r	NFV	SQV
	Pas de données.	Pas de données.	Pas de données.
	Taux d'intraconazole ↑ La dose d'intraconazole ne doit pas dépasser 200 mg/jour.	Pas de données sur les éventuelles inhibitions bidirectionnelles. Faire un suivi des toxicités.	Une interaction bidirectionnelle a été observée. Il peut être nécessaire de diminuer la dose d'intraconazole. Envisager de faire un suivi des taux de SQV (notamment s'il est donné sous forme non potentialisée avec du RTV).
	Taux d'éthinylestradiol ↓ de 42 %. Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire.	Taux de norethindrone ↓ de 18 %. Taux d'éthinylestradiol ↓ de 47 %.	Pas de données sur le SQV non potentialisé. Le RTV à dose thérapeutique peut ↓ le taux d'éthinylestradiol de 41 %.
	Nombreuses interactions possibles. Carbamazépine : taux ↑ si administré en même temps que du RTV. Utiliser avec précautions. Faire un suivi des taux d'anticonvulsivants. Phénytoïne : taux de LPV et de RTV ↓, et taux de phénytoïne ↓ quand administrés ensemble.	Inconnu, mais pourrait diminuer de façon importante les taux de NFV. Faire un suivi des taux d'anticonvulsivants et de la réponse virologique.	Inconnu, mais pourrait diminuer de façon importante les taux de SQV. Faire un suivi des taux d'anticonvulsivants et envisager de faire des dosages de SQV.

ARV:	NVP	EFV	
Traitement de substitution par opioïde			
Méthadone	Taux de NVP inchangés. Taux de méthadone ↓ de façon importante. Fréquents syndromes de manque aux opiacés en cas d'utilisation de cette combinaison. Il est souvent nécessaire d'augmenter la dose de méthadone (augmentation par paliers en fonction de l'effet produit pour atteindre les taux pré-ARV).	Taux de méthadone ↓ de 60 %. Fréquents syndromes de manque aux opiacés en cas d'utilisation de cette combinaison. Il est souvent nécessaire d'augmenter la dose de méthadone (augmentation par paliers en fonction de l'effet produit pour atteindre les taux pré-ARV)	
Buprénorphine	Pas d'études.	Taux de buprénorphine ↓ 50 %, mais pas de syndromes de manque signalés. Aucun ajustement des doses n'est recommandé.	
Médicaments diminuant les lipides			
Simvastatine Lovastatine	Pas de données.	Taux de simvastatine ↓ de 58 %. Taux d'EFV inchangé. Ajuster la dose de simvastatine en fonction de la réponse des lipides ; ne pas dépasser la dose maximum recommandée.	
Atorvastatine	Pas de données.	Aire sous la courbe de l'atorvastatine ↓ de 43 %. Taux d'EFV inchangés. Ajuster la dose d'atorvastatine en fonction de la réponse des lipides ; ne pas dépasser la dose maximum recommandée.	
Pravastatine	Pas de données.	Pas de données.	

	LPV/r	NFV	SQV
	Aire sous la courbe de la méthadone ↓ 53 %. Un syndrome de manque aux opiacés peut survenir. Faire un suivi et ajuster si besoin la dose.	La NFV peut diminuer les taux de méthadone, mais les syndromes de sevrage sont rares. Faire un suivi et ajuster si besoin la dose. Augmenter la dose de méthadone si nécessaire.	Aire sous la courbe de la méthadone ↓ 20 % en cas d'utilisation de SQV/RTV 400/400 mg deux fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses pour ce schéma thérapeutique avec IP, mais faire un suivi et Fréquents syndromes de manque aux opiacés en cas d'utilisation de cette combinaison. Il est souvent nécessaire d'augmenter la dose de méthadone par paliers en fonction de l'effet produit pour atteindre les taux pré-ARV.
	Pas d'interaction importante.	Pas d'interaction importante.	Pas d'interaction importante.
	↑ potentielle importante des taux de statine. Eviter d'utiliser ces médicaments ensemble.	Aire sous la courbe de la simvastatine ↑ de 505 %. ↑ potentielle importante de l'aire sous la courbe de la lovastatine. Eviter d'utiliser ces médicaments ensemble.	↑ potentielle importante des taux de statine. Eviter d'utiliser ces médicaments ensemble.
	Aire sous la courbe de l'atorvastatine ↑ par un facteur de 5,88. Commencer par la plus faible dose possible en faisant un suivi rigoureux.	Aire sous la courbe de l'atorvastatine ↑ de 74 %. Commencer par la plus faible dose possible en faisant un suivi rigoureux.	Aire sous la courbe de l'atorvastatine ↑ de 450 % en cas d'utilisation de SQV/RTV. Commencer par la plus faible dose possible en faisant un suivi rigoureux.
	Aire sous la courbe de la pravastatine ↑ de 33 %. Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses.	Pas de données.	Taux de pravastatine ↓ de 50 %. Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses.

ARV :	NVP	EFV	
Anticonvulsivants			
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	Non connu. À utiliser avec précautions. Faire un suivi des taux d'anticonvulsivants.	À utiliser avec précautions. Un cas de diminution de concentration de l'EFV a été signalé lors de l'utilisation de phénytoïne. Faire un suivi des taux d'anticonvulsivants et d'EFV.	
Inhibiteurs de la pompe à protons. Les taux de cisapride et de tous les antihistaminiques non sédatifs peuvent être augmentés par tous les IP et par l'EFV, ce qui peut entraîner une toxicité cardiaque. Il est recommandé de ne pas administrer ces médicaments ensemble.			

Cmax : concentration maximum.

Cmin : concentration minimum.

Note : l'utilisation concomitante de fluticasone et de RTV entraîne une diminution importante de la concentration en cortisol dans le sérum. Il est donc recommandé de ne pas d'utiliser ensemble le fluticasone et le RTV ou tout autre schéma thérapeutique à base d'IP potentialisé par le RTV, à moins que les bénéfices potentiels ne soient supérieurs aux effets secondaires systémiques de corticostéroïdes.

(Adapté à partir des *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents*. 4 mai 2006. - www.aidsinfo.nih.gov).

	LPV/r	NFV	SQV
	Taux ↑ carbamazépine due au RTV. ↓ des taux de phénytoïne et de LPV/r. Dans tous les cas, éviter d'utiliser ces médicaments ensemble, ou faire un suivi des taux de LPV et d'anticonvulsivant.	Non connu, mais le taux de NFV pourrait diminuer de façon importante. Faire un suivi des taux de NFV et d'anticonvulsivant.	Non connu pour le SQV potentialisé ; pourrait ↓ de façon importante le taux de SQVI. Faire un suivi des taux de SQV et d'anticonvulsivant.

ANNEXE 6. CAPACITÉ DES LABORATOIRES (EN FONCTION DES NIVEAUX DE SOINS) POUR LE SUIVI DU TAR EN SITUATION DE RESSOURCES LIMITÉES

Test biologique de diagnostic et de suivi		Niveau de soins		
		Santé primaire	District	Régional / Centres de référence
Test de recherche des anticorps du VIH ^a		✓	✓	✓
Test diagnostique virologique du VIH ^b		-	+	✓
Hémoglobine ^c		+	✓	✓
Numération des globules blancs et formule leucocytaire		-	✓	✓
CD4 (nombre absolu et %)		-	✓	✓
Test de grossesse ^d		+	✓	✓
TGP		-	✓	✓
Ensemble des tests de biochimie (notamment, sans s'y limiter, dosage sérique des enzymes hépatiques, de la glycémie, des lipides, de l'amylase et des électrolytes, et évaluation de la fonction rénale)		-	-	✓
Tests pour le diagnostic de co-infections et des principales infections opportunistes liées au VIH qui sont curables	Examen microscopique de base pour recherche de tuberculose (frottis de crachats) et de paludisme (frottis sanguin) ^e	+	✓	✓
	Examen complet du liquide céphalorachidien obtenu par ponction lombaire (microscopie, encre de Chine, coloration de Gram, Ziehl-Nielsen) ; test diagnostique de la syphilis et des autres IST	-	✓	✓
	Test diagnostique : sérologie des hépatites B et C, examens microbiologique et cultures bactériologiques, tests et autres procédures de diagnostic pour la PCP, la cryptococcose, la toxoplasmose et les autres principales IO	-	+	✓
Mesure de la charge virale du VIH ^f		-	-	+

- ✓ Test indispensable.
- + Test souhaitable mais non indispensable.
- Test non indispensable.
- a Il est recommandé de faire un test rapide au niveau primaire; les méthodes conventionnelles peuvent être utilisées au niveau du district et au niveau régional ou central.
- b Il est possible de faire un test virologique sur gouttes de sang séchées (DBS) en vue du diagnostic de l'infection par le VIH chez le nourrisson ou l'enfant de moins de 18 mois.
- c Doit être disponible si l'on envisage d'utiliser l'AZT.
- d Doit être disponible si l'on envisage d'utiliser l'EFV.
- e Orienter vers un autre service si la microscopie n'est pas disponible.
- f En situation de ressources limitées, la mesure de la charge virale n'est actuellement pas recommandée pour décider de la mise sous TAR ou pour le suivi de celui-ci. Les tests de charge virale (ARN du VIH) peuvent également être utilisés pour faire le diagnostic d'infection par le VIH.

ANNEXE 7. GRADES DE SÉVÉRITÉ DE CERTAINES TOXICITÉS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

(Source: Adapté à partir de documents de la *Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA*)

- GRADE 1 Gêne légère ou transitoire ; pas de limitation des activités ; pas d'intervention médicale ni de traitement requis
- GRADE 2 Limitation légère ou modérée des activités ; une assistance peut être nécessaire ; pas d'intervention médicale ni de traitement requis (ou intervention médicale ou traitement minime)
- GRADE 3 Limitation marquée de l'activité ; assistance habituellement requise ; intervention médicale ou traitement requis ; hospitalisation possible
- GRADE 4 Limitation extrême de l'activité ; assistance médicale importante requise ; intervention médicale ou traitement importante requis ; hospitalisation ou soins en hospice.

HÉMATOLOGIE	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Hémoglobine	8,0 – 9,4 g/dl OU 80 – 94 g/l OU 4,93 – 5,83 mmol/l	7,0 – 7,9 g/dl OU 70 – 79 g/l OU 4,31 – 4,92 mmol/l	6,5 – 6,9 g/dl OU 65 – 69 g/l OU 4,03 – 4,30 mmol/l	< 6,5 g/dl OU < 65 g/l OU < 4,03 mmol/l
Nombre de neutrophiles	1 000 – 1 500/mm ³ OU 1,0 – 1,5/G/l*	750 – 999/mm ³ OU 0,75 – 0,99/G/l*	500 – 749/mm ³ OU 0,5 – 0,749/G/l*	< 500/mm ³ OU < 0,5/G/l*
Plaquettes	75 000 – 99 000/mm ³ OU 75 – 99/G/l*	50 000 – 74 999/mm ³ OU 50 – 74,9/G/l*	20 000 – 49 999/mm ³ OU 20 – 49,9/G/l*	< 20 000/mm ³ OU < 20/G/l*
BIOCHIMIE	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
SODIUM				
Hyponatrémie	130 – 135 meq/l OU 130 – 135 mmol/l	123 – 129 meq/l OU 123 – 129 mmol/l	116 – 122 meq/l OU 116 – 122 mmol/l	< 116 meq/l OU < 116 mmol/l
Hypernatrémie	146 – 150 meq/l OU 146 – 150 mmol/l	151 – 157 meq/l OU 151 – 157 mmol/l	158 – 165 meq/l OU 158 – 165 mmol/l	> 165 meq/l OU > 165 mmol/l

BIOCHIMIE	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
POTASSIUM				
Hyperkaliémie	5,6 – 6,0 meq/l OU 5,6 – 6,0 mmol/l	6,1 – 6,5 meq/l OU 6,1 – 6,5 mmol/l	6,6 – 7,0 meq/l OU 6,6 – 7,0 mmol/l	> 7,0 meq/l OU > 7,0 mmol/l
Hypokaliémie	3,0 – 3,4 meq/l OU 3,0 – 3,4 mmol/l	2,5 – 2,9 meq/l OU 2,5 – 2,9 mmol/l	2,0 – 2,4 meq/l OU 2,0 – 2,4 mmol/l	< 2,0 meq/l OU < 2,0 mmol/l
BILIRUBINE				
Hyperbilirubinémie	> 1,0 – 1,5 x LSN	> 1,5 – 2,5 x LSN	> 2,5 – 5 x LSN	> 5 x LSN
GLUCOSE				
Hypoglycémie	55 – 64 mg/dl OU 3,01 – 3,55 mmol/l	40 – 54 mg/dl OU 2,19 – 3,00 mmol/l	30 – 39 mg/dl OU 1,67 – 2,18 mmol/l	< 30 mg/dl OU < 1,67 mmol/l
Hyperglycémie (sans être à jeun et sans antécédent de diabète)	116 – 160 mg/dl OU 6,44 – 8,90 mmol/l	161 – 250 mg/dl OU 8,91 – 13,88 mmol/l	251 – 500 mg/dl OU 13,89 – 27,76 mmol/l	> 500 mg/dl OU > 27,76 mmol/l
Triglycérides	–	400 – 750 mg/dl OU 4,52 – 8,47 mmol/l	751 – 1 200 mg/dl OU 8,48 – 13,55 mmol/l	> 1 200 mg/dl OU > 13,55 mmol/l
Créatinine	> 1,0 – 1,5 x LSN	> 1,5 – 3,0 x LSN	> 3,0 – 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN
TRANSAMINASES				
TGO	1,25 – 2,5 x LSN	> 2,5 – 5,0 x LSN	> 5,0 – 10,0 x LSN	> 10,0 x LSN
TGP	1,25 – 2,5 x LSN	> 2,5 – 5,0 x LSN	> 5,0 – 10,0 x LSN	> 10,0 x LSN
Gamma GT	1,25 – 2,5 x LSN	> 2,5 – 5,0 x LSN	> 5,0 – 10,0 x LSN	> 10,0 x LSN
Phosphatases alcalines	1,25 – 2,5 x LSN	> 2,5 – 5,0 x LSN	> 5,0 – 10,0 x LSN	> 10,0 x LSN

BIOCHIMIE	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
ENZYMES PANCRÉATIQUES				
Amylases	> 1,0 – 1,5 x LSN	> 1,5 – 2,0 x LSN	> 2,0 – 5,0 x LSN	> 5,0 x LSN
Amylase pancréatique	> 1,0 – 1,5 x LSN	> 1,5 – 2,0 x LSN	> 2,0 – 5,0 x LSN	> 5,0 x LSN
Lipase	> 1,0 – 1,5 x LSN	> 1,5 – 2,0 x LSN	> 2,0 – 5,0 x LSN	> 5,0 x LSN
Lactate	< 2,0 x LSN en l'absence d'acidose	> 2,0 x LSN en l'absence d'acidose	Augmentation des lactates avec pH < 7,3 sans conséquences mettant en jeu le pronostic vital	Augmentation des lactates avec pH < 7,3 avec conséquences mettant en jeu le pronostic vital
GASTRO-INTESTINAL	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Nausées	Légères OU transitoires; prise alimentaire raisonnable conservée	Gêne modérée OU diminution de la prise alimentaire < 3 jours	Gêne importante OU prise alimentaire minimale \geq 3 jours	Hospitalisation nécessaire
Vomissements	Légers OU transitoires, 2 ou 3 épisodes par jour OU légers vomissements < 1 semaine	Modérés OU persistants; 4 ou 5 épisodes par jour OR vomissements \geq 1 semaine	Vomissements sévères de tout aliment ou liquide pendant 24 heures OU hypotension orthostatique OU nécessité d'un traitement intraveineux	Choc hypotensif OU nécessité d'une hospitalisation pour traitement intraveineux
Diarrhée	Légère OU transitoire; 3 ou 4 selles molles par jour OU diarrhée modérée < 1 semaine	Modérée OU persistante; 5 ou 7 selles molles par jour OU diarrhée modérée \geq 1 semaine	Diarrhée sanglante OU hypotension orthostatique OU > 7 selles molles par jour OU nécessité d'un traitement intraveineux	Choc hypotensif OU nécessité d'une hospitalisation

RESPIRATOIRE	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Dyspnée	Dyspnée d'effort	Dyspnée lors d'une activité normale	Dyspnée au repos	Dyspnée nécessitant un traitement par O ₂
ANALYSE D'URINE	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
PROTÉINURIE				
Urine prélevée au hasard	1 +	2 + or 3 +	4 +	Syndrome néphrotique
Urines de 24 heures	Perte de 200 mg à 1 g par jour OU <0,3 % OU < 3 g/l	Perte de 1 g à 2 g par jour OU 0,3 % à 1,0 % OU 3 g à 10 g/l	Perte de 2 g à 3,5 g par jour OU > 1,0 % OU > 10 g/l	Syndrome néphrotique OU perte > 3,5 g jour
Hématurie macroscopique	Seulement microscopique	Macroscopique, sans caillots	Macroscopique, avec caillots	Obstructive
DIVERS	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Fièvre (mesurée par voie orale, > 12 heures)	37,7 à 38,5°C OU 100,0 à 101,5°F	38,6 à 39,5°C OU 101,6 à 102,9 °F	39,6 à 40,5°C OU 103 à 105°F	> 40,5°C OU > 105°F pendant plus de 12 heures à la suite
Céphalées	Légères ; pas de nécessité de faire une radio	Modérées OU pas de nécessité d'un traitement par analgésiques narcotiques	Sévères OU répond au traitement par analgésiques narcotiques	Rebelle au traitement
Réaction d'hypersensibilité	Prurit sans rash	Urticaire localisée	Urticaire généralisée, œdème de Quincke	Anaphylaxie
Rash allergique	Erythème, prurit	Éruption macropapulaire diffuse OU desquamation sèche	Vésiculation OU desquamation humide OU ulcération	L'UN DES SYMPTOMES SUIVANTS : atteinte des muqueuses, suspicion de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique, érythème polymorphe, dermatite exfoliative

DIVERS	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Fatigue	Diminution < 25 % de l'activité normale	Diminution de 25 à 50 % de l'activité normale	Réduction de plus de 50 % de l'activité normale	Impossibilité de se prendre en charge par soi même

ANNEXE 8. TABLEAU DE PRISE EN CHARGE DES PROBLÈMES DE TOXICITÉ EN FONCTION DES SYMPTÔMES

Effet indésirable	Principaux ARVs	Recommandations
Pancréatite aiguë	d4T et ddl	Arrêt du TAR. Donner un traitement symptomatique et faire un suivi biologique. Reprendre le TAR en utilisant un INTI ayant une faible toxicité pancréatique. L'AZT, l'ABC, le TDF et le 3TC ont moins de chances de produire ce type de toxicité.
Diarrhée	ddl (forme tamponnée), NVF, LPV/r et SQV/r	Se résout habituellement spontanément, sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le TAR. Donner un traitement symptomatique.
Éruption médicamenteuse (de légère à sévère, y compris le syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell).	NVP, EFV (rarement)	Dans les cas très modérés, une régression des symptômes peut être obtenue sous observation stricte avec des antihistaminiques, sans avoir besoin de changer de TAR. En cas de rash léger ou modéré n'évoluant pas et sans atteinte des muqueuses, envisager de faire seulement la substitution de l'INNTI (c'est-à-dire NVP pour EFV). Dans les cas modérés ou sévères, arrêter le TAR et donner un traitement symptomatique. Après résolution des symptômes, reprendre le TAR avec une association de trois INTI ou avec deux INTI et un IP.
Dyslipidémie, résistance à l'insuline et hyperglycémie.	IP	Envisager de changer l'IP suspect pour un ARV qui entraîne moins de problèmes de toxicité métabolique (ex. : NFV). Envisager un régime approprié, de l'exercice physique et l'utilisation d'agents antilipémiants.
Intolérance gastro-intestinale, avec changement du goût, nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée.	Tous les ARV (moins fréquent avec le d4T, le 3TC, le FTC et l'ABC)	Résolution habituellement spontanée ; ne nécessite pas l'arrêt du TAR. Utiliser un traitement symptomatique.
Toxicité hématologique (notamment anémie et leucopénie)	AZT	En cas de toxicité sévère (hémoglobine < 6,5 g % et/ou (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm ³), remplacer par un ARV n'étant pas responsable de toxicité (ou de toxicité modérée) sur la moelle osseuse (ex. : d4T, ABC ou TDF) et envisager une transfusion sanguine.

Effet indésirable	Principaux ARVs	Recommandations
Hépatite	Tous les ARV (notamment la NVP et les IP potentialisés par le ritonavir)	Une élévation importante des TGP accompagnée de signes cliniques a été décrite en cas d'utilisation de NVP ; des anomalies similaires peuvent être observés, à des degrés variables, avec tous les ARV, et sont dus à différents mécanismes. Quand l'élévation des TGP atteint plus de cinq fois le niveau prétraitement, suspendre le TAR et faire un suivi. Une fois le problème résolu, remplacer l'ARV ayant le plus de chances d'en avoir été la cause.
Hyperbilirubinémie (indirecte)	ATV	En général asymptomatique, mais peut entraîner un ictère scléral (sans élévation des TGP). Remplacer l'ATV par un autre IP.
Réaction d'hypersensibilité avec symptômes respiratoires, fièvre, et sans atteinte des muqueuses	ABC	Arrêter l'ABC et ne pas reprendre cet ARV . Traitement symptomatique. Une nouvelle exposition à l'ABC peut entraîner une réaction sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
Acidose lactique	Tous les INTI (notamment le d4T et le ddl)	Arrêter le TAR et donner un traitement symptomatique. Après résolution des symptômes cliniques, reprendre le TAR en remplaçant l'INTI en cause. Ce type de toxicité est moins fréquent avec l'ABC, le TDF et le 3TC.
Lipoatrophie et lipodystrophie	Tous les INTI (notamment le d4T)	Remplacer de façon précoce l'ARV suspecté (ex. : remplacer le d4T par du TDF ou de l'ABC). Envisager un traitement esthétique et l'exercice physique.
Changements neuropsychiatriques (troubles du sommeil et de la concentration, dépression, changements de comportement et de la personnalité)	EFV	Résolution habituellement spontanée ; ne nécessite pas l'arrêt du TAR. Donner un traitement symptomatique si nécessaire. Le risque de réaction plus sévère est augmenté en cas d'antécédents psychiatriques. L'effet peut être accru en cas de prise d'alcool ou de médicaments psychotropes..

Effet indésirable	Principaux ARVs	Recommandations
Toxicité rénale (lithiase rénale)	IDV	Arrêter le traitement par IDV, hydrater la patient, faire un suivi biologique et un traitement symptomatique (récidive dans 50 % des cas). Envisager de remplacer l'IDV par un autre IP.
Toxicité rénale (anomalies de fonctionnement des tubules rénaux)	TDF	Arrêter le TDF et donner un traitement symptomatique. Une fois les signes cliniques résolus, reprendre le TAR en remplaçant l'ARV en cause.
Neuropathie périphérique	d4T et ddl	Envisager de remplacer par un autre INTI n'ayant pas ou peu de toxicité neurologique (AZT, TDF ou ABC). On doit envisager un traitement symptomatique.

ANNEXE 9. ÉVALUATION DE LA MATURATION SEXUELLE CHEZ LES ADOLESCENTS (STADES DE TANNER)

Stade	Filles			
	Intervalle d'âge (années)	Développement mammaire	Développement de la pilosité pubienne	Autres changements
I	0 – 15	Préadolescent	Aucune pilosité	Préadolescent
II	8 – 15	Apparition du bourgeon mammaire (thelarche) ; hyperplasie de l'aréole avec présence d'une petite quantité de tissu mammaire	Quelques poils longs d'aspect duveteux le long des grandes lèvres, apparaissant souvent au moment du bourgeonnement mammaire, ou dans les semaines ou les mois qui suivent	Pic de vitesse de croissance apparaissant souvent rapidement après la fin du stade II
III	10 – 15	Les bourgeons mammaires et l'aréole continuent de s'élargir. Le contour des seins ne se dessine pas encore	Poils pubiens plus nombreux et plus pigmentés	Chez 2 % des filles, la ménarche a lieu en fin de stade III
IV	10 – 17	Les contours des seins se dessinent ; le mamelon et l'aréole sont surélevés par rapport au sein	Poils pubiens de type adulte, leur distribution n'est pas encore de type adulte	La ménarche a le plus souvent lieu au cours du stade IV, 1 à 3 ans après la thelarche
V	12.5 – 18	Augmentation de la taille des seins. Chaque sein ne forme qu'une seule courbe	Distribution de type adulte	Chez 10 % des filles, la ménarche a lieu au cours du stade V

Garçons					
	Intervalle d'âge (années)	Croissance des testicules	Croissance de la verge	Développement de la pilosité pubienne	Autres changements
	0–15	Testicules préadolescents ($\leq 2,5$ cm)	Préadolescent	Aucune pilosité	Préadolescent
	10–15	Croissance des testicules ; pigmentation du scrotum	Pas d'augmentation de taille ou augmentation minime	Poils longs d'aspect duveteux, apparaissant souvent quelques mois après l'augmentation de volume des testicules ; le type de pubarche est variable	Sans objet
	10,5–16,5	La croissance continue	Augmentation importante de taille, notamment en diamètre	Quantité augmentée ; aspect frisé	Sans objet
	10–17	La croissance continue	Taille continuant à augmenter, notamment en diamètre	Poils pubiens de type adulte, leur distribution n'est pas encore de type adulte	Apparition de poils axillaires et de quelques poils au niveau du visage
	12,5–18	Taille adulte	Taille adulte	Distribution de type adulte (partie intérieure des cuisses ; ligne blanche)	Pendant plusieurs mois à plusieurs années, les poils continuent à pousser et les muscles à augmenter de volume ; 20 % des garçons atteignent un pic de vitesse de croissance au cours de cette période

Source : adapté de la référence 198

ANNEXE 10. ARV UTILISÉS DANS LES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES DE PREMIÈRE ET DE DEUXIÈME INTENTION : ASSOCIATIONS DE MÉDICAMENTS EN DOSES FIXES (EN CO-FORMULATION OU EN CO-BLISTER) EXISTANTS À CE JOUR

Associations de trois ARV en doses fixes	AZT + 3TC + ABC (co-formulation ^a et co-blisters ^b) AZT + 3TC + NVP (co-formulation et co-blisters) AZT + 3TC + EFV (co-blisters) d4T + 3TC + NVP (co-formulation) TDF + FTC + EFV (co-formulation) ^c
Associations de deux ARV en doses fixes	ABC + 3TC (co-formulation) AZT + 3TC (co-formulation) d4T + 3TC (co-formulation) LPV/r (co-formulation) TDF + FTC (co-formulation)

- a Co-formulation : deux produits pharmacologiques (ou davantage) dans la même gélule, le même comprimé ou la même solution.
- b Co-blisters : blisters en plastique ou en aluminium contenant au moins deux gélules ou comprimés.
- c L'autorisation finale des autorités en matière de réglementation est attendue pour mi-2006.

RÉFÉRENCES

1. Ivers L, Kendrick D, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a meta-analysis of the published literature. *Clin Infect Dis* 2005;41:217-24.
2. Beck EJ, Vitoria M, Mandhala S, et al. National adult antiretroviral therapy guidelines in resource-limited countries: concordance with 2003 WHO guidelines? *AIDS* 2006;20:1497-502.
3. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2006. <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1>
4. The British HIV Association. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy 2005.. *HIV Medicine* 2005;6(Suppl 2):1-61. <http://www.bhiva.org/guidelines/2005/HIV/HIV05frameset.htmlb>
5. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
6. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337(11):734-9.
7. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997;337(11):725-33.
8. Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *JAIDS* 2004;36(2):702-13.
9. Teerawattananon Y, Hanshaoworakul W, Russell S, Tangcharoensathien V, Jiamton S. Targeting antiretroviral therapy: lessons from a longitudinal study of morbidity and treatment in relation to CD4 count in Thailand. *Asia Pac J Public Health* 2006;18(1):39-48.
10. Wood E, Hogg RS, Harrigan PR, Montaner JSG. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults: a review for clinicians and patients. *Lancet Infect Dis* 2005;5:407-14.
11. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a public health approach; 2003 edition. Geneva: World Health Organization; 2004.
12. Calmy A, Pinogesb L, et al, on behalf of Médecins sans Frontières. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS* 2006;20:1163-9.
13. Saag MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2006;42(1):126-31.
14. Jones R, Stebbing J, Nelson M, et al. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently. A cohort and case-control study. *JAIDS* 2004;37(4):1489-95.
15. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al, and Study 903 Team. Long term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral naive HIV-1-infected patients. Data from a double blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:743-6.
16. Shibuyama S, Gevorkyan A, Yoo U, et al. Understanding and avoiding antiretroviral adverse events. *Curr Pharm Des* 2006;12(9):1075-90.

17. Sánchez-Conde M, Medoza C, Jiménez-Nacher I, et al. Reductions in stavudine dose ameliorate mitochondrial-associated complications without compromising antiviral activity. *HIV Clin Trials* 2005;6(4):197-202.
18. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al, for the 2NN Study Team. 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):1253-63.
19. Ananworanich J, Moor Z, Siangphoe U, Chan J, Cardiello P, Duncombe C, et al. Incidence and risk factors for rash in Thai patients randomized to regimens with nevirapine, efavirenz or both drugs. *AIDS* 2005;28;19(2):185-92.
20. Gulick R, Ribaud H, for the AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *New Eng J. Med* 2004;350:1850-61.
21. DART Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1 infected adults in Africa. *AIDS* 2006, 20:1391-9.
22. Gallant JE, Rodriguez AE, Winkler G, et al, and the ESSS3009 Study. Early virologic non-response to tenofovir, abacavir and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *J Inf Dis* 2005;192(11):1921-30.
23. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2004, .
24. Ssali F, Stöhr W, Munderi P, Reid A, Walker AS, Gibb DM, et al, and the DART Trial Team. Incidence, predictors and timing of severe anaemia following initiation of zidovudine-containing regimens in adults with HIV infection in Africa within the DART Trial. *Antiviral Ther* 2006 (in press).
25. Moh R, Danel C, Sorho S, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with co-trimoxazole in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther* 2005;10:615-24.
26. Calmy A, Pinoges L, et al. Generic fixed dose combination antiretroviral treatment in resource poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS* 2006;20:1163-9.
27. Sungkanuparph S, Kiertiburanakul S, et al. Initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS with CD4 <50 cells/mm³ in a resource-limited setting: efficacy and tolerability. *International Journal of STD & AIDS* 2005;16:243-6.
28. Zhou1 J, Kumarasamy N, on behalf of the TREAT Asia HIV Observational Database. Predicting short-term disease progression among HIV-infected patients in Asia and the Pacific region: preliminary results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *HIV Medicine* 2005;6:216-23.
29. Costello C, Nelson K, et al. Predictors of low CD4 count in resource-limited settings based on an antiretroviral-naive heterosexual Thai population. *JAIDS* 2005;39:242-8.
30. Robertson J, Meier, M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum C. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42:1639-46.

31. French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000;1:107-15.
32. Breen RAM, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59:704-7.
33. Shelburne S, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005; 9:399-406.
34. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1709–12.
35. Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:213–27.
36. Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:20-5.
37. Huttner H, Kollmar R, Hug A, Meisel F, Kress B, Schwab S. Fatal tuberculous meningitis caused by immune restoration disease. *J Neurol* 2004;251:1522–3.
38. Vendrely A, Bienvu B, Gasnault J, Thiebault J, Salmon D, Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 2005;109:449-55.
39. Shelburne SA, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 2003;5:67-79.
40. McComsey G, Whalen C, Mawhorter S, et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:321-7.
41. Kumarasamy N, Vallabhaneni SJ, et al. Reasons for modification of generic highly active antiretroviral therapeutic regimens among patients in southern India. *JAIDS* 2006;41(1):53-8.
42. Moh R, Danel C, Sorho S, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with co-trimoxazole in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther* 2005;10(5):615-24.
43. Friis-Moller N, Weber R, et al, for the DAD Study Group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17(8):1179-93.
44. Ivers LC, Mukherjee JS. Point of care testing for antiretroviral therapy-related lactic acidosis in resource-poor settings. *AIDS* 2006;20(5):779-80.
45. Palella FJ, Cole SR, Chmiel JS, et al. Anthropometrics and examiner-reported body habitus abnormalities in the multicenter AIDS cohort study. *Clin Infect Dis* 2004;38:903-7.
46. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001;6:9-20.

47. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 2002;16:2447-54.
48. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003;17:971-9.
49. Nolan D, Hammon E, James I, Mc Kinnon E, Mallal S. Contribution of nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor therapy to lipoatrophy from the population to the cellular level. *Antivir Ther* 2003;8:617-26.
50. Johnson AA, Ray AS, Hanes J, et al. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. *J Biol Chem* 2001;276:40847-57.
51. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:716-23.
52. Johnson M, Grinsztejn B. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006;20:711-8.
53. 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):51-62.
54. Tomasoni LR, et al. Predictors of long-term immunological outcome in rebounding patients on protease inhibitor-based HAART after initial successful virologic suppression: implications for timing to switch. *HIV Clin Trials* 2003;4(5):311-23.
55. Kousignian I, et al. Modeling the time course of CD4 T-lymphocyte counts according to the level of virologic rebound in HIV-1-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *JAIDS* 2003;34(1):50-7.
56. Murri R, et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naive patients study. *JAIDS* 2006;41(1):23-30.
57. Gadelha A, Accacio N. Morbidity and survival in advanced AIDS In Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst. Trop S Paulo* 2002;449:179-86.
58. Mellors J, Munoz A, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126(12):946-54.
59. Murri R, Lepri AC, et al, for the ICONA Study Group. Is moderate HIV viraemia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naive patients study. *JAIDS* 2006;41(1):23-30.
60. The PLATO Collaboration. 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;364:51-62.
61. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al, and the M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346(26):2039-46.

62. King MS, Brun AC, Kempf DJ. Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naive, HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir or nelfinavir. *J Infect Dis* 2005;191:2046-52.
63. Molina J, Marcelin A, et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2005 ;15:191-6.
64. Cote HC, Magil AB, Harris M, et al. Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11(1):79-86.
65. Martinez E, Milinkovic A, Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effect associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004;364:65-7.
66. Barrios A, Rendon A, Negredo E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS* 2005;19(6):569-75.
67. Pruvost A, Negredo E, Benech H, et al. Measurement of intracellular didanosine and tenofovir phosphorylated metabolites and possible interaction of the two drugs in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(5):1907-14.
68. Karrer U, Lederberger B, Furrer H, et al, and the Swiss HIV Cohort Study Group. Dose-dependent influence of didanosine on immune recovery in HIV-infected patients treated with tenofovir. *AIDS* 2005;19(17):1987-94.
69. Di Biago A, Beltrame A, Cenderello G, Ferrea G, De Maria A. Stable treatment-experienced adults receiving tenofovir and didanosine. *HIV Clin Trials* 2006;7(1):10-15.
70. Castagnaa A, Danisea A, Menzoc S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS* 2006;20:795–803.
71. Negredo E, Molto J, et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside sparing approach in antiretroviral experienced patients (NEKA Study). *J Acquired Immune Defic Syndr* 2005;38(1):47-52.
72. Boyd M, Siangphoe U, Ruxrungtham K, Duncombe C, et al; Indinavir/ritonavir 800/100mg bid and efavirenz 600mg qd in patients failing treatment with combination nucleoside reverse transcriptase inhibitors: 96-week outcomes of HIV-NAT 009. *HIV Medicine* 2005;6:410-20.
73. Arribas J, Pulido F. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression. 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK study). *JAIDS* 2005;40:280-7.
74. Waters L, et al. Kaletra monotherapy – a real-life experience. *HIV Med* 2006;7(Suppl 1, Abstract P9).
75. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol* 2005;25:555-6.
76. Fundaro C, Genovese O, Frendeli C, et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002;16:299-300.
77. De Santis M, Carducci B, De Santis L, et al. Periconceptual exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002;162:355.

78. Winston A, Boffito M. The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1-5.
79. Back D, Gibbons S, Khoo S. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. *JAIDS* 2003;34(Suppl 1):S8-14.
80. Tarantal AF, Castillo A, Ekert JE, et al. Fetal and maternal outcome after administration of tenofovir to gravid rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *JAIDS* 2002;29:207-20.
81. Hazra R, Gafni R, Madlarelle F, et al. Safety, tolerability, and clinical responses to tenofovir DF in combination with other antiretrovirals in heavily-treatment-experienced HIV-infected children: data through 48 weeks. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 8–11 February, 2004 (Abstract 928).
82. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *JAIDS* 2004;35:538-9.
83. Stern JO, Robinson PA, Love JT, et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *JAIDS* 2003;34:S21-33.
84. Leith J, Pileri P, Storfer S, et al. Appropriate use of nevirapine for long-term therapy: reply to Leith et al. *J Infect Dis* 2005;192:545-6.
85. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from P1022. *JAIDS* 2004;36:772-6.
86. Timmermans S, Tempelman C, Godfried M, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS* 2005;19:795-9.
87. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999;341:1509-19.
88. Baylor M, Truffa M, Gibbs N. Hepatic toxicity of antiretrovirals in HIV-infected pregnant women: A review of the FDA's adverse event reporting system. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 8–11 February, 2004, San Francisco.
89. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *JAIDS* 2004;35:538-9.
90. Stern JO, Love JT, Robinson PA, et al. Hepatic safety of nevirapine: results of the Boehringer Ingelheim Viramune Hepatic Safety Project. XIV International AIDS Conference. 7–12 July 2002, Barcelona (Abstract LBO15).
91. Leith J, Pileri P, Storfer S, et al. Appropriate use of nevirapine for long-term therapy. *J Inf Dis* 2005;192:545-6.
92. Joao EC, Calvet GH, Menezes JA, et al. Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:199-202.
93. Marazzi MC, Germano P, Liotta G, et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2006 (in press).

94. Thomas T, Amornkul P, Mwidau J, et al. Preliminary findings: incidence of serious adverse events attributed to nevirapine among women enrolled in an ongoing trial using HAART to prevent mother to child transmission. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Massachusetts, 22–25 February 2005 (Abstract 809).
95. Phanuphak N, Apornpong T, Intarasuk S, et al. Toxicities from nevirapine in HIV-infected males and females, including pregnant women with various CD4 cell counts. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Massachusetts, 22–25 February 2005 (Abstract 21).
96. Phanuphak N, Apornpong T, Teeratakulpisarn S, et al. Pregnancy outcomes after combined antiretroviral treatment or short-course AZT with single-dose nevirapine in Thai women with high and low CD4 cell counts. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, Colorado, 5–8 February 2006 (Abstract 712).
97. Palombi L, Germano P, Liotta G, et al. HAART in pregnancy: safety, effectiveness, and protection from viral resistance: results from the DREAM cohort. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Massachusetts, 22–25 February 2005 (Abstract 67).
98. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005;191:825-9.
99. Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures – worldwide, 1997–2000. *MMWR* 2001;49:1153-60.
100. Patel SM, Johnson S, Belknap SM, et al. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV infected individuals. *JAIDS* 2004;35:120-5.
101. Danel C, Moh R, Anzian A, et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *JAIDS* 2006;42:29-35.
102. Stek A, Mirochnick M, Capparelli E, et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy: preliminary results from P1026s. XV International AIDS Conference, Bangkok, 11–16 July 2004 [Abstract LbOrB08].
103. Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, et al. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS* 2005;19:63-7.
104. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001;184:914-7.
105. Lee EJ, Kantor E, Zijenah L, et al. Breast-milk shedding of drug-resistant HIV-1 subtype C in women exposed to single-dose nevirapine. *J Infect Dis* 2005;192 (in press).
106. Cunningham CK, Chaix ML, Rackacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 316. *J Infect Dis* 2002;186:181-8.
107. Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, et al. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS* 2005;19:63-7.

108. Eshleman SH, Guay LA, Wang J, et al. Distinct patterns of emergence and fading of K103N and Y181C in women with subtype A vs D after single dose nevirapine: HIVNET 012. *JAIDS* 2005;40:24-9.
109. Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, et al. Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after administration of single-dose NVP. *J Infect Dis* 2005;192:30-6.
110. Johnson JA, Li J-F, Morris L, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis* 2005;192:16-23.
111. Flys T, Nissley DV, Claason CW, et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis* 2005;192:24-9.
112. McIntyre J, Martinson N, Investigators for Trial 1413, et al. Addition to short course combivir (CBV) to single dose viramune (sdNVP) for prevention of mother-to-child transmission (MTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal NNRTI-resistant virus. XV International AIDS Conference, Bangkok, 11–16 July 2004 (Abstract LbOrB09).
113. Chaix ML, Dabis F, Ekouevi D, et al. Addition of 3 days of AZT + 3TC postpartum to a short course of AZT + 3TC and single-dose NVP provides low rate of NVP resistance mutations and high efficacy in preventing peri-partum HIV-1 transmission: ANRS DITRAME Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, February 2005 [Abstract 72LB].
114. Cressey TR, Jourdain G, Lallemand MJ, et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *JAIDS* 2005;38:283-8.
115. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekeciewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001;285:2083-93.
116. Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS* 2003;17:1570-1.
117. Sullivan J. South African Intrapartum Nevirapine Trial: selection of resistance mutations. XIV International Conference on AIDS. Barcelona 7–12 July 2002 [Abstract. LbPeB9024].
118. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004;351:229-40.
119. Lockman S, Smeaton LM, Shapiro RL, et al. Maternal and infant response to nevirapine (NVP)-based antiretroviral treatment (ART) following peripartum single-dose NVP or placebo (Plc). Infectious Disease Society of America, San Francisco, October 2005 (in press).
120. Girardi E, Palmieri F, Cingolani A. et al, Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy, *JAIDS* 2001;26(4):326-31.
121. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002;359(9323):2059-64.

122. Kwara A, Flaning T. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(3):248-57.
123. WHO. Interim policy on TB/HIV collaborative activities. Geneva: WHO; 2004. <http://www.who.int/hiv/pub/tb/tbhiv/en/>
124. Corbett EL, Watt C, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1009-21. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Sustiva_DHCPletter-061005.pdf
125. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 6 October 2005. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
126. Shao H, Crump J, et al. A randomized trial of early vs delayed fixed-dose combination zidovudine/lamivudine/abacavir in patients co-infected with HIV and tuberculosis: early findings of the Tuberculosis and HIV Immune Reconstitution Syndrome Trial. Poster, CROI 2006.
127. Almond L, Gibbons S, Davies G, Dack D, Khoo S. A retrospective survey of the Liverpool TDM Service: factors influencing efavirenz concentrations in patients taking rifampicin. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, April 2005 (Poster 2.12).
128. Patel A, Patel K, Patel J, et al. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are coinfected with tuberculosis and HIV-1. *JAIDS* 2004;37(1):1166-9.
129. Pedral-Sampaio D, et al. Efficacy and safety of efavirenz in HIV patients on rifampin for tuberculosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004;8(3):211-6.
130. Manosuthi W, et al. A randomized controlled trial of efavirenz 600 mg/day versus 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis to study plasma efavirenz level, virological and immunological outcomes: a preliminary result. XV International AIDS Conference, Bangkok, July 2004 (Abstract MoOrB1013).
131. Sheehan NL, Richter C. Efavirenz 600 mg is not associated with subtherapeutic efavirenz concentrations when given concomitantly with rifampin. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV therapy, Quebec, 28–30 April 2005.
132. Autar RS, et al. What is the clinical relevance of the drug interaction between nevirapine and rifampin? XV International AIDS Conference, Bangkok, July 2004 (Abstract B11784).
133. Oliva J, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS* 2003;17:637-42.
134. Ribera E, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. *JAIDS* 2001;28:450-3.
135. Dean GL, Back DJ, De Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentrations. *AIDS* 1999;13:2489-90.
136. Van Cutsem G, Cohen K, Bedelu M, Sarunchuk P, Hilderbrand K, Coetsee D, Boulle A. TB/HIV co-infected patients on rifampicin containing treatment have equivalent ART treatment outcomes, and concurrent use of nevirapine is not associated with increased hepatotoxicity. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, 24–27 July 2005 (Abstract WePp0303).

137. Narita M, Ashkin D, Hollender E, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):157-61.
138. Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer K, et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *JAIDS* 2004;37(5):1574-6.
139. Lawn SD, Bekker L, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;(6):361-73.
140. Williams B, Dye C. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. *Science* 2003;301:1535-7.
141. Scano F, Toskin I, Nunn P. Immunological status and prognosis of HIV-infected patients with active tuberculosis. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, 24–27 July 2005.
142. Seyler C, Toure S, Messou E. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(1):123-7.
143. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16(1):75-83.
144. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and the combination of indinavir and low dose ritonavir in HIV infected patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(3):426-9.
145. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(5):1553-60.
146. Roche Laboratories. Important drug interaction warning. February 2005 (letter). http://www.thebody.com/fda/pdfs/rifampin_letter.pdf
147. Losso H, et al. The use of saquinavir/ritonavir 100/100 mg twice daily in patients with tuberculosis receiving rifampin. *Antiviral Therapy* 2004;9:1031-3.
148. Vieira M. Phase IV clinical trial to assess the efficacy and safety of concomitant use of ritonavir-saquinavir (400mg/400mg) and rifampicin to treat tuberculosis and AIDS. Personal communication.
149. Mendes-Corrêa M, Barone A. Hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus. A review and experience of a Brazilian ambulatory care. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 2005;47(2):59-64.
150. The Global Burden of Hepatitis C Working Group. Global Burden of Disease (GBD) for Hepatitis C. *Jf Clin Pharmacol* 2004;44:20-9.
151. Dore GJ, Cooper DA. The impact of HIV therapy on co-infection with hepatitis B and hepatitis C viruses. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:749-55.
152. Puoti M, Airoidi M, Bruno R, et al. Hepatitis B co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Rev* 2002;4:27-35.

153. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
154. Pol S, Vallet-Pritchard A, Fontaine H. Hepatitis C and human immune deficiency coinfection at the era of highly active antiretroviral therapy. *J Viral Hepatitis* 2002;9:1-8.
155. Piroth L, Duong M, Quantin C, et al. Does hepatitis C virus coinfection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS* 1998;12:381-8.
156. Sabin CA, Telfer P, Phillips AN, Bhagani S, Lee CA. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus. Disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis* 1997;175:164-8.
157. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss cohort study. *Lancet* 2000;356:1800-5.
158. Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006;44(Suppl 1):S25.
159. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al, and the EuroSIDA Study Group. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192(6):992-1002.
160. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, et al, and TECOVIR Study Group. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006;43(3):548-55.
161. Matthews GV, Bartholomeusz A, et al. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS* 2006;20(6):863-70.
162. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected patients. *AIDS* 2003;17:F7-10.
163. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, et al, and the 903 and 907 Study Teams. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients co-infected with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004;189:1885-92.
164. Nelson M, Bhagani S, Fisher M, Leen C, Brook S, et al. A 48-week study of tenofovir or lamivudine or a combination of tenofovir and lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B in HIV/HBV-co-infected individuals. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, Colorado, 5–8 February 2006 (Abstract 831).
165. Bani-Sadr F, Plamer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients co-infected with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2004;39:1062-4.
166. Thomas D. Options for treatment of hepatitis C in HIV-infected persons. *J Hepatol* 2006;44(Suppl 1):S1-S152.
167. Dominguez S, Ghosn J, et al. Efficacy of early treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV-infected patients. *AIDS* 2006;20(8):1157-61.
168. Alberti A, Clumack N, et al Short statement on the first European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatic B and C in HIV Coinfected Patients. *Journal of Hepatology* 2005;42:615-24.

169. Mocroft A, Rockstroh J, Soriano V, et al, and the EuroSIDA Study Group. Are specific antiretrovirals associated with an increased risk of discontinuation due to toxicities or patient/physician choice in patients with hepatitis C virus coinfection? *Antivir Ther* 2005;10(7):779-90.
170. Aceijas C, Stimson GV, Hickman M, Rhodes T. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS* 2004;18:2295-303.
171. Kohli R, Lo Y, Howard AA, et al. Mortality in an urban cohort of HIV-infected and at-risk drug users in the era of highly active antiretroviral therapy *Clin Infect Dis* 2005;41:864-72.
172. Wood E, Montaner JS, Yip B, et al. Adherence and plasma HIV RNA responses to highly active antiretroviral therapy among HIV-1 infected injection drug users. *Canadian Medical Association Journal*, 2003;169(7):656-61.
173. Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. Rates of antiretroviral resistance among HIV-infected patients with and without a history of injecting drug use. *AIDS* 2005;19:1189-95.
174. Aceijas C, Oppenheimer E, Stimson GV, et al. Antiretroviral treatment for injecting drug users in developing and transitional countries one year before the end of the "Treating 3 million by 2005. Making it happen. The WHO strategy" (3b y5). *Addiction* 2006 (in press).
175. Wood E, Montaner JS, Yip B, et al. Adherence to antiretroviral therapy and CD4 T-Cell count responses among HIV-infected injection drug users. *Antiviral Therapy* 2004;9(2):229-35.
176. Lucas GM, Weidle PJ, Hader S, Moore RD. Directly administered antiretroviral therapy in an urban methadone maintenance clinic: a nonrandomized comparative study. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 5):S409-S413.
177. International Harm Reduction Association. Role of harm reduction networks in scaling up ARV to IDUs as part of the WHO '3by 5' initiative. Project report prepared by Edna Oppenheimer and submitted by IHRA to WHO. May 2004.
178. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Kosten TR, Jatlow P. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *American Journal of Addictions* 2001;10(4):296-307.
179. McCance-Katz EF, Pade P, Friedland G, Morse G, Moody D, Rainey P. Efavirenz decreases buprenorphine exposure, but is not associated with opiate withdrawal in opioid dependent individuals. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Massachusetts, 22–25 February 2005 (Abstract 653).
180. Gordillo V, del Amo J, et al. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;10(13):1763-9.
181. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.
182. Weiser S, Wolfe W, et al; Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2003;17:1369-75.
183. Rowe K, Makhubele B, et al. Adherence to TB preventive therapy for HIV positive patients in rural South Africa: Implications for antiretroviral delivery in resource poor settings. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;3:263-9.

184. Liu H, Miller L, et al. Repeated measures longitudinal analyses of HIV virologic response as a function of percent adherence, dose timing, genotypic sensitivity, and other factors. *JAIDS* 2006;41(3):315-22.
185. Rivet A, Harman J, Johnson B. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: a research synthesis of trials, 1996 to 2004. *JAIDS* 2006;41(3):285-97.
186. World Health Organization. WHO discussion paper: the practice of charging user fees at the point of service delivery for HIV/AIDS treatment and care. Geneva: WHO; 2005. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/pub/advocacy/freeaccess/en/index.html>
187. Laniece I, Ciss M, Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *AIDS* 2003;17(Suppl 3),S103-8.
188. Weiser S, Wolfe W, et al. Barriers to antiretroviral adherence for patients living with HIV infection and AIDS in Botswana. *JAIDS* 2003;34:281-8.
189. Gallo RC, Montagnier L. Prospects for the future. *Science* 2002;298:1730-1.
190. UNAIDS. Coordination of national responses to HIV/AIDS. Geneva: UNAIDS; 2006.
191. WHO. Patient monitoring guidelines for HIV care and antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2005.
192. Blower S, Brodine E, Kahn J, McFarland W. The antiretroviral rollout and drug resistant HIV in Africa: insights from empirical data and theoretical models. *AIDS* 2005;19:1-14.
193. Pruvost A, Negredo E, et al. Measurement of intracellular didanosine and tenofovir phosphorylated metabolites and possible interaction of the two drugs in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005;49(5):1907-14.
194. Cressey TR, Leenasirimakul P, Jourdain G, et al. Low doses of indinavir boosted with ritonavir in HIV-infected Thai patients: pharmacokinetics, efficacy and tolerability. *J Antimicrob Chemother* 2005;(6):1041-4.
195. Boyd M, Mootsikapun P, et al. Pharmacokinetics of reduced-dose indinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily in HIV-1-infected Thai patients. *Antivir Ther* 2005;10:301-7.
196. Duvivier C, Myrto A, Marcelin AG et al. Efficacy and safety of ritonavir/indinavir 100/400 mg twice daily in combination with two nucleoside analogues in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected individuals. *Antivir Ther.* 2003 8(6):603-9.
197. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17:209-14.
198. Tindyebwa D, Kayita J, Musoke P, Eley B, Nduati R, Coovadia H, et al. African Network for the Care of Children Affected by AIDS. Handbook on Paediatric AIDS in Africa Kampala, Uganda; 2004.



Photographie : Gideon Mendel/The International HIV/AIDS Alliance/Corbis

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
www.who.int/hiv

ISBN 978 92 4 259467 6



9 789242 594676

