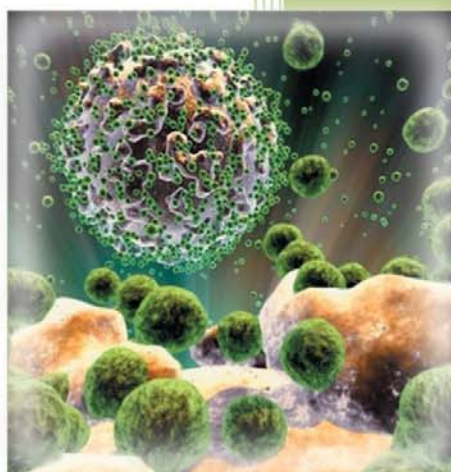


République Tunisienne
Ministère de la santé publique



La trithérapie antirétrovirale
Recommandations de pratique clinique

Texte court



2010



ONUSIDA
PROGRAMME COMMUN DES NATIONS UNIES SUR LE VIH/SIDA

HCR UNODC
UNICEF OIT
PAM UNESCO
PNUD OMS
UNFPA BANQUE MONDIALE



République Tunisienne
Ministère de la Santé Publique
Direction des soins de santé de base

La trithérapie antirétrovirale
Recommandations de pratique clinique

Texte court

2010

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	4
CONTEXTE	5
1- TRITHÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE DE L'ADULTE	10
1-1- Indications	
1-2- Préparation du malade	
1-3- Bilan pré thérapeutique	
1-4- Trithérapie de première intention	
1-5- Trithérapie au cours des situations de co-infections	
1-6- Modification de la trithérapie en cas de charge virale plasmatique indétectable	
1-7- Suivi clinique, biologique et psychosocial	
1-8- Situations d'échec	
2- PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT	27
2-1- Modalités de la trithérapie antirétrovirale chez la femme enceinte	
2-2- Suivi clinique et biologique d'une femme enceinte sous trithérapie antirétrovirale	
2-3- Choix du mode d'accouchement	
2-4- Prophylaxie pendant le travail	
2-5- Réduction du risque de transmission mère-enfant	
2-6- Choix du mode d'allaitement	
3-TRITHÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE DE L'ENFANT	32
3-1- Diagnostic et suivi immuno-virologique de l'infection à VIH chez le nouveau-né et l'enfant	
3-2- Modalités de la trithérapie antirétrovirale chez le nouveau-né et l'enfant	
PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION	35
4-1- Précautions universelles à prendre en milieu de soins	
4-2- Les risques, les indications et les modalités de la prophylaxie antirétrovirale à la suite d'un accident d'exposition au sang ou à un liquide biologique	
4-3- Indications et modalités de la prophylaxie antirétrovirale après exposition sexuelle	
4-4- Suivi clinique et biologique d'un accident d'exposition au VIH	
ANNEXES	42
Annexe 1 : Méthodologie	
Annexe 2 : Antirétroviraux disponibles pour l'adulte	
Annexe 3 : Antirétroviraux disponibles à usage pédiatrique	

ABRÉVIATIONS

3TC	: Lamivudine
ABC	: Abacavir
AES	: Accident d'exposition au sang
ARV	: Antirétroviraux
ATV	: Atazanavir
AZT	: Zidovudine
ddI	: Didanosine
CVP	: Charge virale plasmatique
D4t	: Stavudine
DSSB	: Direction des soins de santé de base
EFV	: Efavirenz
FTC	: Emtricitabine
HSH	: Hommes ayant des rapports avec des hommes
INTI	: Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
INNTI	: Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
IMC	: Indice de masse corporelle
IP	: Inhibiteur de protéase
IP/r	: Inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir
IST	: Infection sexuellement transmise
LPV	: Lopinavir
NFS	: Numération-formule sanguine
NVP	: Névirapine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONUSIDA	: Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PTME	: Prévention de la transmission mère-enfant
PVVIH	: Personnes vivant avec le VIH
/r	: Ritonavir à faible dose
RTV	: Ritonavir
SA	: Semaines d'aménorrhée
TME	: Transmission mère-enfant
TDF	: Ténofovir
UDI	: Usage de drogue par voie injectable
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine

CONTEXTE

La trithérapie antirétrovirale a été introduite en Tunisie en octobre 2000 et a été accompagnée d'un suivi immuno-virologique pour tous les patients éligibles sur des critères clinico-biologiques. La prise en charge thérapeutique et le monitoring biologique spécialisé des PVVIH sont réalisés dans 4 pôles de prise en charge incluant 2 laboratoires de référence de virologie et d'immunologie. La recherche de mutations de résistance par séquençage est disponible depuis août 2009.

La prévalence de l'infection à VIH est faible : elle est d'environ 1 cas/10 000 habitants. Le nombre de nouveau cas varie de 50 à 70 cas/an. La transmission hétérosexuelle reste le principal mode de transmission (49 %) suivi de l'usage de drogue par voie injectable (30 %) et de la transmission sexuelle entre hommes (6 %). Les co-infections VIH-VHC et VIH-VHB sont fréquentes et constituent des facteurs importants de co-morbidité et de mortalité en raison de l'augmentation de l'espérance de vie des PVVIH traitées par des ARV. La séroprévalence de l'hépatite B est de l'ordre de 32,2 % des PVVIH et celle de l'hépatite C est de l'ordre de 30% des UDI.

Au mois de mai 2010, le nombre de PVVIH est de 1 063 cas vivants dont 379 sous traitement antirétroviral, avec une augmentation annuelle de nouveau cas traités d'environ 10 %. Les données récentes de résistance (2009-2010) concernant les malades traités montrent une fréquence élevée de résistance aux antirétroviraux avec, dans 68,3 %, une résistance à au moins une classe d'antirétroviraux.

Depuis le début de la trithérapie antirétrovirale, les protocoles de première intention prescrits dans les différents services de prise en charge font l'objet d'un accord professionnel au sein du comité de prise en charge médicale et psycho-sociale des PVVIH. Les professionnels de la prise en charge (infectiologues et biologistes hospitaliers) et les gestionnaires du Programme National de Lutte contre le Sida et les MST (PNLS/MST), incluant les pharmaciens, ont, à plusieurs reprises, souligné la nécessité d'organiser, d'harmoniser et de coordonner les prescriptions et la gestion des antirétroviraux, afin de garantir la continuité du traitement et la conformité des prescriptions avec les normes recommandées, la corrélation des besoins réels avec les prévisions estimées et les commandes effectuées au niveau central.

Les antirétroviraux sont acquis sur le budget de l'État (ministère de la Santé publique) depuis leur mise à disposition en Tunisie et la subvention du GFATM, introduite en 2007, a été l'occasion d'élargir le panel des régimes disponibles, en incluant de nouvelles molécules à acquérir sur le budget de la subvention.

Au cours des dernières années, certaines insuffisances ont été soulignées, notamment l'inadéquation entre les commandes, les prescriptions, les stocks d'antirétroviraux et les besoins thérapeutiques des patients. Ainsi, des recommandations nationales sur la prescription des antirétroviraux sont de plus en plus nécessaires.

En octobre 2009, les professionnels de la prise en charge et les gestionnaires, réunis lors de l'atelier national sur le counseling des ARV, réalisé avec l'appui de l'ONUSIDA et de l'OMS, ont exprimé le besoin de développer des recommandations nationales qui prennent en considération les particularités du contexte tunisien et les exigences internationales.

Au niveau international, l'OMS a actualisé en novembre 2009 les recommandations sur les prescriptions d'antirétroviraux et a incité les pays à adapter ces recommandations génériques à leur contexte national.

Ainsi, les autorités sanitaires tunisiennes ont exprimé le besoin de standardiser la stratégie du traitement antirétroviral dans les différents pôles de prise en charge de l'infection au VIH en Tunisie et un comité national a été chargé de la préparation d'un atelier dans le but d'élaborer des recommandations nationales sur la trithérapie antirétrovirale. Ce comité a réuni des représentants de la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse (STPI), de l'ONUSIDA, de la Direction des Soins de Santé de Base (DSSB), du comité national de prise en charge médicale et psychologique des PVVIH, du laboratoire de virologie de référence et de la Confédération Maghrébine de Lutte contre les IST (COMALI).

Les résultats attendus du processus d'élaboration des recommandations nationales sont :

- L'adéquation des prescriptions de trithérapie antirétrovirale aux données internationales récentes et à la situation épidémiologique de la résistance des souches chez les patients naïfs et chez les patients en situation d'échec.
- La conformité des prescriptions d'antirétroviraux à une approche de santé publique.
- L'harmonisation et la coordination de la gestion des antirétroviraux au niveau central et au niveau des quatre pôles de prise charge.

Le produit attendu est un document consensuel de synthèse des recommandations nationales de pratique clinique de la trithérapie antirétrovirale fondées sur une approche de santé publique, conciliant la situation de la résistance du VIH à l'échelle nationale et les recommandations internationales.

1- Partenaires du processus

Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse : Coordination scientifique et élaboration des recommandations.

Direction des Soins de Santé de Base : Pilotage scientifique.

ONUSIDA : Appui technique et financier.

OMS : Appui technique.

2- Comité scientifique

M. Ben Mamou (ONUSIDA), T. Ben Chaâbane (Président du comité de prise en charge médicale et psychosociale des PVVIH), M. Chakroun (Président de la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse), Kh. Kheireddine (Coordinateur du programme d'appui au Fonds Mondial), B. Kilani (Président de la confédération Maghrébine de lutte contre les IST), A. Mâamouri (Coordinateur du programme national de lutte contre le sida et les MST), A. Slim (chef du laboratoire de virologie de référence).

3- Membres des groupes de travail

R. Abdelmalek (Tunis), L. Ammari (Tunis), A. Aouam (Monastir), A. Bahloul (Sfax), R. Battikh (Tunis), H. Ben Brahim (Monastir), T. Ben Châabane (Tunis), S. Membres des groupes de travail (Monastir), L. Berrajah (Sfax), A. Berriche (Tunis), M. Chakroun (Monastir), A. Ghoubontini (Tunis), O. Gloulou (Sousse), W. Hachfi (Sousse), M.A. Hadj Kacem (Tunis), B. Hammami (Sfax), Ch. Hasni (Tunis), Z. Hattab (Sousse), M. Jebal (Sfax), F. Jenhani (Tunis), A. Jlizi (Tunis), K. Jmal-Hammami (Sfax), N. Kaâbia (Sousse), F. Kamoun (Sfax), F. Kanoun (Tunis), B. Kilani (Tunis), M. Koubâa (Sfax), D. Lahiani (Sfax), A. Letaïef (Sousse), Ch. Loussaïef (Monastir), I. Mâaloul (Sfax), Ch. Marrakchi (Sfax), I. Mathlouthi (Sousse), L. Mihoub (Tunis), H. Tiouiri (Tunis), A. Slim (Tunis), J. Souissi (Mahdia), R. Tabka (Monastir), A. Toumi (Monastir).

4- Experts internationaux

V. Bortolotti (OMS, Egypte), D. Salmon-Ceron (Hôpital Cochin, Paris), Tin Tin Sint (OMS, Genève).

5- Comité de lecture

T. Ben Chaâbane, V. Bortolotti, M. Ben Jemâa, M. Ben Mamou, M. Chakroun, A. Letaief, A. Mâamouri, D. Salmon-Ceron, Tin Tin Sint, A. Slim, A. Zribi.

6- Coordination scientifique

M. Chakroun

7- Remerciements

A toutes les personnes vivant avec le VIH en Tunisie

A tous les contributeurs à cette première édition de recommandations de pratique clinique en matière de thérapie antirétrovirale, et en particulier :

- Moncef Sidhom, le Directeur des Soins de Santé de Base pour son appui-conseil qui nous a facilité la tâche.
- Ahmed Maamouri, pour le rôle joué tout au long de notre démarche et d'avoir facilité la mise en œuvre du processus.
- Faouzi Abid et Dhikrayet Gamara pour leur appui à la réalisation du document.
- Leila Mihoub et Olfa Chaabani, pour leur participation active aux débats qui ont conduits à la définition des objectifs et actions de consensus ici définis.
- Mohamed Chakroun, pour la qualité de son engagement et sa patiente persévérance à faire aboutir le processus.
- Hana Ben Fadhl et Sonia Ben Meriem, pour leur appui à la relecture et la finalisation du texte.
- Myriam Ben Mamou, pour son engagement et ses participations engagées et régulières à des discussions pour aboutir à la mise en œuvre du processus.
- Salma Layouni, Nadia Mohsni, Mounira Saddi, Raja Bennaceur et Imen Sliti pour leur appui à l'organisation des réunions et ateliers en rapport avec le présent document.

Au Secrétariat du Programme Commun des Nations Unies sur le sida (ONUSIDA) pour l'appui financier et technique au processus national de développement des recommandations nationales en matière de trithérapie antirétrovirale.

Au Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme pour le financement de la publication de ces recommandations.

Nous ne saurons occulter le rôle joué par tous ceux et toutes celles qui, d'une manière ou d'une autre, ont permis la réalisation de ce document. Nous sommes reconnaissants à tous et à toutes pour le travail accompli.

1- TRITHÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE DE L'ADULTE

1-1- Indications :

1-1-1- Au cours de la primo-infection

Le traitement de la primo-infection est discuté car il doit être initié dès les premiers jours ou les premières semaines de l'infection pour observer une restauration de l'immunité. D'autre part, le patient est en situation de vulnérabilité psychologique ce qui peut induire des difficultés d'adhésion au traitement et l'expose à une mauvaise observance et à l'apparition de mutations de résistance.

Le traitement antirétroviral de la primo-infection est recommandé (Forte recommandation, grade A) :

- En cas de symptômes sévères, en particulier neurologiques, et/ou durables, et/ou d'infection opportuniste.
- En cas de déficit immunitaire modéré à sévère au moment du diagnostic avec un taux des CD4 < 350/mm³.
- En cours de grossesse.

Le traitement peut être envisagé si le taux des CD4 est compris entre 350 et 500/mm³, en particulier si la CVP > 10⁵ copies/ml.

En l'absence de traitement, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

Le traitement n'est pas recommandé pour les malades pauci symptomatiques ou symptomatiques avec un taux des CD4 > 500/mm³.

L'objectif du traitement est d'obtenir en 3 à 6 mois une CVP indétectable et une stabilité du taux des CD4.

La trithérapie recommandée comporte 2 INTI + 1 IP/r. Pour des raisons de puissance et de barrière génétique élevée, les IP/r sont préférés aux INNTI. Parmi les IP/r, le lopinavir/r est préféré à cause de sa formulation combinée (Forte recommandation, grade A).

Même en l'absence de traitement antirétroviral, il faut dépister les autres IST, les hépatites virales B et C et dépister le(s) partenaire(s) (Forte recommandation, grade A).

Il faut insister sur les méthodes de prévention, en particulier l'utilisation du préservatif, à cause du risque élevé de transmission du VIH au cours de cette phase de réplication intense.

Une prise en charge psychologique est indispensable au cours de la période de vulnérabilité qui suit l'annonce de la séropositivité. Elle est primordiale pour garantir une adhésion au traitement antirétroviral (Forte recommandation, grade A).

1-1-2- Au cours de l'infection chronique

L'initiation d'un traitement antirétroviral est recommandée dans les situations résumées dans le tableau I.

Tableau I : Recommandations pour l'initiation du traitement

Patients symptomatiques	* Infection opportuniste * Néoplasie * Affection liée au VIH classant en catégorie C (classification CDC 1993) * Symptômes récidivants de la catégorie B quel que soit le taux des CD4 * Néphropathie liée au VIH * Autre atteinte spécifique d'un organe liée au VIH * Cancer non lié au VIH * Co-infection VHC^a * Co-infection VHB^b	Le traitement est recommandé quel que soit le taux des CD4
Patients asymptomatiques	* CD4 < 350/mm ³	Le traitement est recommandé quel que soit le niveau de la CVP
	* Taux des CD4 compris entre 350-500/mm ³ et CVP > 100.000 copies/ml et/ou diminution du taux des CD4 > 50-100/mm ³ /an ou âge > 50 ans ou risque cardio-vasculaire élevé	L'initiation du traitement peut être recommandée
	* Taux des CD4 > 500/mm ³ : - quel que soit le niveau de la CVP en surveillant le taux des CD4 tout les 3 mois si la CVP > 100.000 copies/ml. - en cas d'âge > 50 ans et risque cardiovasculaire élevé.	Le traitement doit être différé Le traitement peut être proposé

antirétroviral chez les patients infectés par le VIH naïfs pour le traitement. Chez les patients coinfectés VIH/VHC ou VHB, la poursuite d'une réplication virale aggrave l'évolution des lésions induites par ces deux virus, ce qui constitue un argument en faveur de l'introduction précoce du traitement anti rétroviral :

- a-** En cas de coinfection VIH/VHC : le traitement antirétroviral est en règle prioritaire sur le traitement anti-VHC (ou doit être initié avant le traitement anti VHC). En cas de $CD4 > 500/mm^3$, il est possible de traiter le VHC avant d'instaurer le traitement antirétroviral (Forte recommandation, grade C).
- b-** Coinfection VIH/VHB : un traitement antirétroviral est recommandé, lorsqu'il y a une indication à traiter le VHB, quel que soit le taux des CD4 (Forte recommandation, grade C).

1-2- Préparation du malade :

L'observance du traitement constitue un facteur prédictif important du succès thérapeutique, d'où l'importance d'une préparation multidisciplinaire du patient au traitement (Forte recommandation, grade C).

- Avant d'initier le traitement, il faut bien informer le patient et lui expliquer (Forte recommandation, grade C) :
 - les objectifs du traitement en termes de CD4 et de CVP.
 - les différentes modalités thérapeutiques (doses, horaires, conservation pour certains ARV).
 - le risque de développement de résistance en cas d'interruption ou de non respect des modalités du traitement.
 - le risque d'interactions médicamenteuses avec les ARV en cas d'automédication.
 - les éventuels effets indésirables.
 - l'intérêt de consulter précocement sans arrêter le traitement en cas d'effets indésirables.
- Les PVVIH doivent recevoir des conseils hygiéno-diététiques permettant de préserver leur santé et leur qualité de vie :
 - expliquer clairement l'importance d'une bonne hygiène corporelle, d'une activité physique adaptée et régulière et d'un régime alimentaire sain et équilibré.
 - encourager l'arrêt du tabac, de l'alcool et des drogues illicites en les orientant vers des consultations spécialisées.

1-3- Bilan pré thérapeutique :

Il est recommandé de réaliser un bilan clinico-biologique initial chez toutes les PVVIH avant d'initier le traitement antirétroviral (Tableau II).

Tableau II : Bilan initial clinico-biologique recommandé chez un sujet infecté par le VIH.

Données cliniques	Préciser le contexte de vie. Rechercher les facteurs de risque cardiovasculaire personnels et familiaux, la consommation d'alcool, de substances illicites. Préciser les antécédents médicaux et les traitements en cours. Préciser les signes fonctionnels liés à l'infection à VIH. Préciser à l'examen clinique : poids, taille, IMC, tension artérielle et certaines manifestations évocatrices de l'infection à VIH.
Examens immuno-virologiques	Numération des lymphocytes CD4 et CVP (ARN VIH).
Examens biologiques	NFS avec plaquettes, transaminases, phosphatases alcalines, Gamma-GT, créatininémie, glycémie à jeun, bilan lipidique (cholestérol, triglycérides à jeun).
Examens sérologiques	Marqueurs de l'hépatite virale B (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc), sérologie de l'hépatite virale C, sérologie CMV, sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL), sérologie de toxoplasmose.
Autres examens	Radiographie pulmonaire, IDR à la tuberculine, FO si troubles visuels ou taux des CD4 < 50/mm ³ , ECG si risque cardiovasculaire, consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervical chez la femme, examen proctologique chez les HSH.

1-4- Trithérapie de première intention :

1-4.1- Les objectifs du traitement et les protocoles recommandés en première intention figurent dans le tableau III.

Tableau III : Trithérapie de première intention

Objectifs du traitement	- Restauration de l'immunité cellulaire : obtention d'une CVP indétectable à 6 mois et une augmentation notable du nombre des lymphocytes CD4 ($> 500/\text{mm}^3$). - Amélioration de la qualité de vie. - Diminution de la morbi-mortalité et limitation de la transmission du VIH.	
Trithérapie de première intention	2 INTI + 1 IP/r ou 1 INNTI	Choix des INTI : ✓ En première intention : AZT + 3TC ou FTC. ✓ Alternatives : - Le ténofovir peut être utilisé en première intention en cas d'anémie ou de co-infection avec le VHB. - L'abacavir peut être recommandé après recherche de l'allèle HLA-B57*01. - La ddi si intolérance au TDF ou à l'ABC. - La d4t n'est plus recommandée à cause de sa toxicité notamment neurologique. Choix de l'IP : ✓ En première intention : lopinavir/ritonavir. ✓ Alternatives : - L'atazanavir/r peut être utilisé en première intention en cas de dyslipidémie ou de haut risque cardiovasculaire. - L'indinavir/ritonavir est indiqué en cas d'encéphalite à VIH en raison de sa bonne diffusion cérébrale. - Le darunavir n'a pas d'indication en première intention. Choix de l'INNTI : ✓ En première intention : Efavirenz. ✓ La névirapine est réservée à certaines indications de la transmission mère-enfant.

Trithérapie en fonction de situations particulières	Encéphalite à VIH	Préférer une trithérapie à base de AZT + 3TC + IDV/r.
	Anémie	Préférer le TDF en première intention au lieu d’AZT.
	Risque cardio-vasculaire élevé et/ou de CVP > 100.000 copies/ml	Eviter l’ABC.
	Risque cardio-vasculaire élevé	Préférer ATZ/r en raison d’un meilleur profil lipidique.
Associations combinées fixes recommandées	zidovudine/lamivudine : Combivir® emtricitabine/ténofovir : Truvada® zidovudine/lamivudine/efavirenz : Atripla®	
Associations non recommandées	d4t + ddI	Risque plus élevé de toxicité mitochondriale. Elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et les patients traités par ribavirine (Forte recommandation, grade A).
	TDF + ddI	Majoration de la toxicité mitochondriale et manque de puissance (Forte recommandation, grade B).
	d4t + 3TC ou AZT + ddI	N’offrent pas d’avantages, plus contraignantes et/ou moins bien tolérées.
	AZT + d4t	Association antagoniste (Forte recommandation, grade B).
	FTC + 3TC	Profil de résistance identique et sans effet antiviral additif
	1 INNTI + 1 IP	Rapport bénéfice/risque non favorable.
	TDF+ABC+3TC	Manque de puissance, risque élevé de sélection de mutants résistants (grade C)
	2 INTI en bithérapie	Puissance insuffisante (Forte recommandation, grade A).
	3 INTI	Non conseillée, manque de puissance.

1-4.2- Trithérapie avec IP/r versus trithérapie avec INNTI

Le choix entre IP/r et INNTI dépend de plusieurs facteurs :

- La barrière génétique plus élevée pour les IP.
- La toxicité de chaque classe.
- Le nombre quotidien de prises.

Les critères de choix d'une association comportant un IP/r ou un INNTI figurent dans le tableau IV.

Tableau IV : Critères de choix d'une association comportant un INNTI ou un IP.

	INNTI	IP
Avantages	- Administration facile : monoprise si EFV. - Meilleure adhésion.	- Acquisition lente de résistance. Inconvénients
Inconvénients	- Toxicité immédiate (hypersensibilité, toxicité hépatique). - Troubles neuro-psychiatriques. - Toxicité métabolique à long terme. - Acquisition facile de résistance si mauvaise observance. - Contre indication : femme enceinte (EFV).	- Toxicité métabolique à long terme. - Contre-indication : maladie métabolique ou coronarienne sauf atazanavir.

Il est recommandé de choisir l'association qui s'adapte le mieux au profil et aux conditions de vie du patient (Forte recommandation, grade A).

L'association comportant un INNTI doit être évitée si une bonne observance thérapeutique n'est pas prévisible (Forte recommandation, grade A).

Encourager le recours à des combinaisons d'ARV pour améliorer la tolérance et l'observance.

1-5- Trithérapie au cours des situations de co-infections (tuberculose, hépatites virales B ou C)

1-5-1- Co-infection VIH-tuberculose

Le moment opportun pour démarrer le traitement antirétroviral chez un patient sous antituberculeux dépend du taux des CD4 (Forte recommandation, grade B) :

- CD4 < 350/mm³ : les ARV sont initiés dans les 6 à 8 semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux (Accord professionnel).

- CD4 > 350/mm³ : la décision de la date d'initiation du traitement antirétroviral revient au clinicien.

La rifampicine, puissant inducteur enzymatique, est contre-indiquée avec les IP/r à cause d'une diminution des concentrations sériques d'IP qui deviennent inférieures aux concentrations virales inhibitrices (Forte recommandation, grade B).

L'association des INNTI avec la rifampicine peut être à l'origine d'une baisse de leur concentration plasmatique. L'INNTI à privilégier est l'EFV dont il conviendrait d'augmenter la posologie ou avoir recours aux dosages plasmatiques (Forte recommandation, grade B).

1-5-1-1- Utilisation des antituberculeux et des ARV :

- INTI : pas d'interaction significative avec la rifampicine ou la rifabutine.
- INNTI :
 - EFV et rifampicine : EFV à 800 mg x 1/j si poids > 60 kg et à 600 mg x 1/j si poids < 60 kg. La rifampicine est utilisée à dose standard. Un contrôle des taux plasmatiques de l'EFV est souhaitable, dans tous les cas, 15 jours après l'initiation du traitement.
 - EFV et rifabutine : EFV à dose standard, rifabutine augmentée à 450 mg/j.
 - La névirapine et l'etravirine ne sont pas recommandées.
- IP :
 - Et rifampicine : contre-indiquée.
 - Et rifabutine : rifabutine à 150 mg x 3/semaine avec LPV/r, ATZ/r et DRV/r. L'IP/r est utilisé à dose standard avec surveillance des transaminases et si possible, dosage des concentrations sériques.

1-5-1-2- Traitement antirétroviral recommandé chez les patients recevant un traitement antituberculeux

- L'association AZT + 3TC + EFV est recommandée en première intention (Forte recommandation, grade B). L'alternative est TDF + (3TC ou FTC) + EFV.
- Un IP/r est recommandé en cas d'utilisation de la rifabutine (Recommandation soumise à condition, grade B).
- En cas de CVP < 100.000 copies/ml avec des contre-indications ou des effets indésirables, l'association AZT + ABC + (3TC ou TDF) peut être prescrite jusqu'à la fin du traitement antituberculeux (Faible recommandation).

1-5-2- Co-infection VIH/VHC

Le traitement antirétroviral est en règle prioritaire sur le traitement anti-VHC (ou doit être initié avant le traitement anti VHC). En cas de $CD4 > 500/mm^3$, il est possible de traiter le VHC avant d'instaurer le traitement anti rétroviral (Forte recommandation, grade C).

Lorsque le traitement antirétroviral est prioritaire, son instauration ne doit pas être retardée afin d'obtenir rapidement une CVP-VIH indétectable avant le début du traitement anti-VHC (Forte recommandation, grade B).

La trithérapie de première intention recommandée repose sur : TDF + (3TC ou FTC) + LPV/r ou ABC + (3TC ou FTC) + LPV/r (Forte recommandation, grade B).

Le choix des molécules antirétrovirales doit tenir compte du risque d'hépatotoxicité.

- En cas d'insuffisance hépatique sévère, éviter les INNTI, certains IP/r (tipranavir) et l'abacavir (Forte recommandation, grade C).
- En cas de bithérapie anti-VHC concomitante (Forte recommandation, grade A) :
 - Proscrire les associations ribavirine-ddI et ribavirine-stavudine : risque majeur d'acidose lactique pour les 2 molécules et risque de majoration de la toxicité pancréatique et hépatique pour ddI.
 - Eviter la zidovudine : risque plus important de toxicité hématologique (anémie).
 - Prescrire l'ABC avec prudence en raison d'une diminution des concentrations intracellulaires de la ribavirine. La dose recommandée est alors de 1200 mg/j.
- S'assurer de la prise en charge des addictions (alcool...) (Forte recommandation, grade C).

1-5-3- Co-infection VIH/VHB

Le traitement antirétroviral est recommandé, lorsqu'il y a indication à traiter le VHB, quel que soit le taux des CD4. Il doit toujours comporter deux molécules actives sur le VHB (Forte recommandation, grade C).

Chez toute personne co-infectée VIH/VHB, il est recommandé de débiter par une trithérapie antirétrovirale de première intention comportant l'association TDF + (3TC ou FTC), active sur le VHB. (Forte recommandation, grade A).

Il n'y a pas de préférence pour le choix d'un IP/r ou d'un INNTI (Forte recommandation, grade B).

Il faut encourager la vaccination anti-VHB, chez toute personne infectée par le VIH dont la sérologie VHB est négative (Ag HBs négatif, Ac anti HBs négatif, Ac anti HBc négatif) (Recommandation soumise à condition).

1-6- Modification de la trithérapie antirétrovirale en cas de CVP détectable :

On peut être amené à modifier le traitement antirétroviral chez un patient ayant une CVP indétectable dans l'une des situations suivantes :

- Souhait de simplification.
- Désir de grossesse.
- Intolérance clinique ou biologique.
- Apparition d'une co-morbidité ou d'une co-infection.
- Gestion d'une éventuelle interaction médicamenteuse.

1-7- Suivi clinique, biologique et psychosocial :

1-7-1- Suivi clinico-biologique

Il est recommandé de revoir le patient, au minimum 2 à 4 semaines après l'initiation du traitement, puis 3 mois après. Les contrôles doivent être plus fréquents si le patient est traité tardivement ($CD4 < 200/mm^3$), s'il existe une infection opportuniste récente, un risque de syndrome de reconstitution immunitaire, une acceptabilité médiocre du traitement, un risque d'effets indésirables ou de mauvaise observance et des risques spécifiques à certaines molécules ou des comorbidités (cytolyse et INNTI, hépatopathie, etc.) (Forte recommandation, grade A).

L'objectif de la première consultation de suivi est de vérifier la tolérance clinique, de s'assurer de l'observance et de la compréhension du traitement. Pour contrôler l'efficacité du traitement initial, il faut mesurer la CVP à (Forte recommandation, grade A) :

- ✓ M1 : la CVP doit baisser d'au moins 2 $\log_{10}$ copies/ml.
- ✓ M3 : la CVP doit être inférieure à 400 copies/ml.
- ✓ M6 : la CVP doit être indétectable.

Lorsque ces objectifs intermédiaires ne sont pas atteints, il faut évoquer :

- en premier lieu, une mauvaise observance,
- parfois, des interactions médicamenteuses, ou un sous dosage.

Dans ces cas, le praticien doit reprendre les explications quant au traitement, identifier les difficultés éventuelles du patient et détecter l'apparition d'effets indésirables qui peuvent expliquer la mauvaise observance.

Les examens biologiques seront réalisés tous les 3 à 4 mois. Lorsque le taux des $CD4$ dépasse $500/mm^3$ et la CVP devient indétectable, le contrôle se fera tous les 6 mois (Forte recommandation, grade C). (tableau V)

Tableau V : Fréquence de réalisation des examens biologiques de suivi sous traitement.

Examens biologiques	Fréquence de réalisation
Numération des lymphocytes CD4.	2-4 fois/an
Charge virale plasmatique.	2-4 fois/an
Hémogramme avec plaquettes.	2-4 fois/an
Transaminases, bilirubines, Gamma-GT.	1-2 fois/an
Glycémie à jeun, cholestérol, triglycérides.	1-2 fois/an
Créatininémie.	1-2 fois/an
Amylasémie.	1 fois/ an (utile seulement si prise de ddI)
Contrôle des sérologies des hépatites et de la syphilis en cas de situation récente d'exposition ou de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une infection.	1 fois/an

Chez la femme, il est recommandé d'assurer un suivi gynécologique par un frottis cervical : annuel, en l'absence de lésion cervicale et taux des CD4 > 200/mm³, biannuel si lésion cervicale antérieure ou taux des CD4 < 200/mm³ (Forte recommandation, grade A).

1-7.2- Éducation thérapeutique et modifications du mode de vie

Au cours des consultations de suivi, il est recommandé de :

- Prévoir, des séances d'éducation thérapeutique abordant l'observance thérapeutique, la prévention de la transmission du virus et la prévention des complications.
- Aborder systématiquement les mesures hygiéno-diététiques avec des recommandations nutritionnelles.
- Encourager l'exercice physique régulier dans le but d'améliorer les paramètres glycémiques et lipidiques et de réduire les signes de lipodystrophie.
- Souligner la nécessité de lutter contre le tabagisme.

En cas d'obésité ou d'anomalies lipidiques ou glucidiques, il est recommandé de proposer un régime adapté et, au besoin, d'orienter vers une consultation de diététique ou de nutrition (Forte recommandation, grade A).

1-8- Situations d'échec

1-8-1- Définitions de l'échec

Les différentes situations d'échec figurent dans le tableau VI.

Tableau VI : Différentes situations d'échec

Echec virologique	Non réponse	Réduction de la CVP un mois après l'initiation du traitement de moins de 2 log ₁₀ copies/ml s'il s'agit du premier traitement, ou de moins de 1 log ₁₀ copies/ml s'il s'agit d'un traitement prescrit en situation d'échec virologique.
	Echec primaire	Persistance d'une CVP détectable au seuil de 50 copies/ml, 6 mois après l'instauration du premier traitement, et confirmée à deux reprises en dehors d'une infection intercurrente (accord professionnel).
	Echec secondaire	Rebond de la CVP à plus de 500 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur 2 prélèvements consécutifs à 2 à 3 mois d'intervalle (accord professionnel).
Echec immunologique	Echec primaire	Absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral virologiquement efficace depuis au moins 6 mois. Il survient plus volontiers quand le taux des lymphocytes CD4 était initialement bas et chez les patients âgés.
	Echec secondaire	Chute de plus de 50 % des lymphocytes CD4 par rapport au pic de la valeur maximale atteinte sous traitement ou retour au taux initial des lymphocytes CD4 avant traitement.
Echec clinique		Survenue de manifestations cliniques, témoignant de la progression de la maladie. S'accompagne habituellement d'un échec immuno-virologique

Ne pas considérer comme échec virologique secondaire :

- Les « blips », fluctuations non délétères de l'ARN plasmatique : valeur détectable suivie d'un retour à l'indétectabilité sans aucune intervention thérapeutique. Un blip > 100 copies/ml est prédictif d'un échec thérapeutique ultérieur [1].
- un arrêt de traitement.

Une maladie de Hodgkin qui peut survenir avec un taux des CD4 > 300/mm³ et une CVP contrôlée.

Le syndrome de reconstitution immunitaire n'est pas considéré comme un échec clinique.

1-8-2- Facteurs d'échec

Les principaux facteurs d'échec figurent sur le tableau VII.

Tableau VII : Facteurs d'échec d'une trithérapie antirétrovirale

Facteurs liés au patient	- Les difficultés d'observance - Les prises inadaptées - Le non respect des horaires par rapport aux repas - Les prises insuffisantes - Les troubles de l'absorption
Facteurs liés au virus	- L'infection d'emblée par une souche résistante - La sélection de virus résistant
Facteurs liés au traitemen	- Les interactions médicamenteuses - Les posologies insuffisantes - La variabilité interindividuelle

L'observance au premier traitement antirétroviral est primordiale et doit être maximale. (Forte recommandation, grade A). En cas d'échec, une analyse précise des causes d'échec doit être faite (Forte recommandation, grade A).

1-8-3- Indications du génotypage

le génotypage est indiqué dans certaines situations (Tableau VIII). Chez les patients naïfs, le génotypage est recommandé chez le nouveau-né porteur du VIH et en cas de transmission avérée à partir d'un sujet porteur d'un virus résistant (Forte recommandation, grade A).

Tableau VIII : Indications du génotypage

Situations	Commentaires	Génotypage
Naïfs	- Peu d'impact - Faible prévalence de résistance primaire	Non recommandé, sauf cas particuliers (Forte recommandation, grade A).
Echec d'un traitement de première ligne	- Privilégier le renforcement de l'observance et le switch vers un traitement de deuxième ligne	Non recommandé (Forte recommandation, grade B).
Echec d'un traitement de deuxième ligne ou plus	- Prévalence élevée de résistance	Recommandé (Forte recommandation, grade A)

1-8-3- Indications du dosage des antirétroviraux

L'intérêt du dosage des ARV est démontré pour les IP et les INNTI. Le dosage permet de contrôler la concentration des ARV afin d'adapter la posologie et d'optimiser l'efficacité du traitement. Le dosage des antirétroviraux est indiqué en cas de :

- Echec immuno-virologique,
- Interactions médicamenteuses,
- Effets indésirables,
- Insuffisance hépatique ou rénale,
- Enfant,
- Femme enceinte (3^{ème} trimestre).

1-8-4- Protocoles de deuxième et troisième ligne

Il est recommandé de :

- prendre la décision de modifier le traitement antirétroviral dès la confirmation de l'échec et après vérification de l'observance,
- utiliser au moins 2 molécules dont l'activité est certaine,
- tenir compte du génotypage au-delà de la deuxième ligne.

1-8-4-1- Traitement de deuxième ligne

2 INTI + 1 IP/r (ATZ/r ou LPV/r) ou EFV.

- Si la d4T ou l'AZT ont été utilisés en première intention, choisir TDF + (3TC ou TDF) comme INTI. (Forte recommandation, grade B).
- Si le TDF a été utilisé en première intention, utiliser AZT + 3TC (Forte recommandation, grade B).
- Utiliser ddI et ABC, en cas de nécessité.

1-8-4-2- Traitement de troisième ligne

Utiliser au moins un IP boosté (Darunavir/r) associé à une molécule non utilisée en première ou deuxième ligne ou une molécule d'une nouvelle classe thérapeutique (Forte recommandation, grade B) :

- INNTI : Etravirine
- Inhibiteurs de l'intégrase : Raltégravir
- Inhibiteurs de fusion : Enfuvirtide
- Inhibiteurs du CCR5 : Maraviroc

1-8-5- Suivi clinique et biologique

1-8-5-1- Suivi clinique :

Il repose sur un ensemble de paramètres :

- L'adhésion et l'observance de la nouvelle trithérapie prescrite : le rôle du médecin est de savoir détecter, en consultation, les difficultés d'adhésion au traitement.
- Le poids est un bon marqueur de suivi.
- Le diagnostic des infections opportunistes ou des manifestations liées au VIH : l'apparition de manifestations liées au VIH est un argument en faveur de l'échec clinique qui s'accompagne en général d'un échec immuno-virologique.

L'efficacité des ARV est en général mesurée par des marqueurs indirects non cliniques, tels que la CVP et le taux des CD4. Cependant, lorsque ces marqueurs de l'efficacité démontrent un échec thérapeutique, il est souvent trop tard, c'est-à-dire que la résistance s'est déjà installée. Les concentrations plasmatiques des IP et des INNTI, dont la marge thérapeutique est étroite, peuvent être des marqueurs intermédiaires de l'efficacité et permettent la détection de concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques avant un échec virologique.

Ces dosages permettent aussi de contrôler l'adhésion, de dépister un problème d'absorption, de détecter les surdosages, souvent à l'origine d'intolérance et par conséquent, d'inobservance et d'échec thérapeutique.

Ainsi, la pratique des dosages plasmatiques est un moyen de surveillance qui permettrait de prévenir la survenue d'un nouvel échec thérapeutique.

1-8-5-2- Suivi biologique :

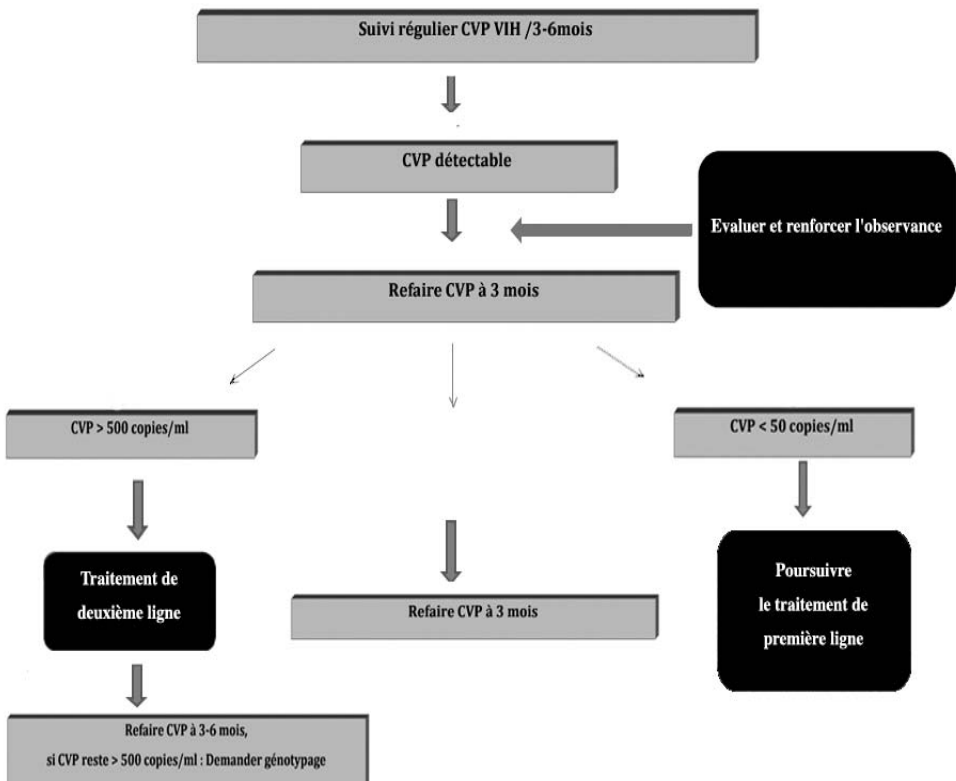
- Contrôler annuellement les sérologies de la toxoplasmose et du CMV, préalablement négatives, et pratiquer une PCR CMV tous les 3 mois quand le taux des CD4 $< 50/\text{mm}^3$. Si la PCR est positive, il faut compléter par un fond d'œil (Forte recommandation, grade A).
- Rechercher une mycobactériose atypique si le patient est fébrile avec un taux des CD4 $< 50/\text{mm}^3$ (Forte recommandation, grade A).
- Faire introduire les dosages plasmatiques des ARV comme paramètre de surveillance au même titre que les mesures de la CVP et du taux des CD4. (Recommandation soumise à condition)

1-8-5-2-1- Si échec de première ligne, vérifier l'observance et procéder éventuellement à une modification du traitement.

1-8-5-2-2- Si échec de deuxième ligne, faire un génotypage, si possible un dosage des ARV et renforcer l'observance.

1-8-5-2-3- Suivi de l'efficacité thérapeutique : Il est fondé sur la pratique des marqueurs immuno-virologiques (CD4 et CVP) 1 mois après la modification du traitement, puis à 3 mois et 6 mois et ensuite tous les 3 mois si la CVP est détectable. Si la CVP est devenue indétectable, la surveillance se fera tous les 3 mois si le taux des CD4 < 350/mm³ et tous les 6 mois si le taux des CD4 > 350/mm³.

Algorithme 1 : Suivi de l'échec



1-8-6- Appui psychosocial

Toutes les PVVIH doivent bénéficier de consultations psychologiques afin de maintenir une bonne observance et prévenir l'échec. En cas d'échec, une double action aux plans social et psychologique doit être menée :

1-8-6-1- Au plan sociologique :

- Adresser la PVVIH à l'assistante sociale pour une aide sociale : moyens financiers, carte de transport gratuit, aide au logement, aide à un projet.
- Contacter des associations d'aide aux PVVIH.

1-8-6-2-Au plan psychologique :

- Counseling.
- Groupe de soutien.
- Psychothérapie cognitivo-comportementale.
- Education thérapeutique.
- Prise en charge psychiatrique si nécessaire : dépression majeure, conduites addictives.

Ces recommandations ne sont pas spécifiques à l'échec, mais prennent toute leur importance en cas d'échec pour aider à en analyser les causes.

PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT

2-1- Modalités de la trithérapie antirétrovirale chez la femme enceinte

2-1-1- Objectif du traitement

L'objectif du traitement antirétroviral est l'obtention d'une CVP indétectable à 36 SA (Forte recommandation, grade A). La durée minimale pour atteindre l'objectif d'une CVP indétectable à l'accouchement est de 12 semaines.

2-1-2- Critères de choix des ARV

- Il faut toujours préférer l'association de 2 INTI + 1 IP/r (Forte recommandation, grade B).
- L'EFV est contre-indiquée pendant le premier trimestre de grossesse, mais peut être utilisée, en cas de besoin, à partir du deuxième trimestre (Forte recommandation, grade C).
- La ddI ne doit plus faire partie d'une trithérapie antirétrovirale pendant la grossesse (Forte recommandation, grade B).

Tableau IX : Indications de la trithérapie antirétrovirale en fonction des différentes situations

Situations	Modalités préventives
Femme débutant une grossesse sous traitement antirétroviral	
- CVP indétectable	- Poursuivre le même traitement.
- CVP détectable	- Vérifier l'observance, refaire la CVP avant de procéder éventuellement à une modification du traitement initial.
- Dans les deux situations Arrêter ou éviter la prescription :	Arrêter ou éviter la prescription : - de l'EFV au cours du premier trimestre, - des associations : d4T+ddI et d4T+3TC.
Femme débutant une grossesse en l'absence de traitement antirétroviral	
- En présence d'indication maternelle des ARV	- Trithérapie dès que l'indication est établie. - Trithérapie à partir de 14 SA ou dès que
- En l'absence d'indication maternelle des ARV	possible chez les femmes qui consultent tard au cours de la grossesse.

Femme enceinte non suivie et non traitée et/ou dont le diagnostic d'infection par le VIH a été tardif	
- Diagnostic très tardif, pendant le travail - Femme présentant une co-infection VHB	- Initiation rapide d'une trithérapie antirétrovirale. - Césarienne programmée. - Renforcement du traitement du nouveau-né.
- Diagnostic très tardif, pendant le travail	- Perfusion d'AZT + dose unique de NVP + AZT/3TC pendant une semaine. - Accouchement par voie basse. - Césarienne non recommandée après la rupture de la poche des eaux. - Traitement intensif du nouveau-né.
Situations particulières	
- Femme présentant une co-infection VHB	- Ténofovir + 3TC ou FTC + IP/r - Sérovaccination du nouveau-né à la naissance
- Femme présentant une co-infection VHC.	- Respecter un intervalle de 4 mois (si traitement de la femme) ou 7 mois (si traitement de l'homme) entre l'arrêt de la ribavirine et la conception. - Césarienne programmée si charge virale VHC positive.
- Femme recevant un traitement antituberculeux	- Contre-indication des IP en association avec la rifampicine. - Eviter l'EFV, si indication formelle au-delà du 1er trimestre, prescrire une posologie de 800 mg/jour

- L'association de 3 INTI est à éviter au cours de la grossesse, en raison du risque additif de toxicité mitochondriale chez le fœtus (Forte recommandation, grade C).
- L'AZT et le 3TC doivent faire partie de la trithérapie, chaque fois que cela est possible (Forte recommandation, grade B).
- L'IP/r de choix est le lopinavir/r. L'atazanavir/r reste une alternative. (Forte recommandation, grade B).

2-1-3-Indication

Si la femme enceinte présente une indication aux ARV, la trithérapie anti-rétrovirale doit être initiée le plus tôt possible, dès le diagnostic de grossesse. Les indications et les modalités de la trithérapie antirétrovirale au cours de la grossesse figurent dans le tableau IX.

2-2-Suivi clinique et biologique d'une femme enceinte sous trithérapie antirétrovirale

Tableau X : Suivi clinique et biologique d'une femme enceinte infectée par le VIH.

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Suivi clinique de l'infection à VIH	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Suivi obstétrical	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Echographie fœtale	+ (12 SA)			+ (22 SA)			+ (32 SA)		
Numération des CD4	+			+			+		
Mesure de la CVP	+			+			+		
+(36SA)									
Bilan biologique habituel	Lipase, bicarbonates, lactates et transaminases + si suspicion de signes de cytopathie mitochondriale. Examens selon la molécule prescrite : dosage des CPK et surveillance plus attentive de la NFS (AZT) ; amylasémie (si prise de ddI), triglycérides, créatininémie, glycémie à jeun et post-prandiale (IP), bilan hépatique (IP ou NVP).								
Bilan biologique en fonction de la situation									
Dépistage du diabète	A 24 SA glycémie à jeun et post-prandiale. A chaque trimestre en cas de traitement incluant IP								
Antigénémie PP 65 ou PCR CMV	Si femme séropositive pour le CMV et taux des CD4 < 50/mm ³								
Fond d'œil	Si femme séropositive pour le CMV et taux des CD4 < 50/mm ³								
Dosage des IP	Uniquement en situation d'échec virologique.								
Test génotypique de résistance	Situation d'échec virologique avec réplication virale résiduelle sous ARV.								

2-3- Choix du mode d'accouchement

Il repose sur la CVP maternelle réalisée à 36 SA. Lorsqu'elle est indétectable à 36 SA, l'accouchement par voie basse est recommandé, en l'absence de contre-indication obstétricale (Forte recommandation, grade B). Lorsqu'elle est détectable à 36 SA, le recours à une césarienne programmée à 38 SA est recommandé (Forte recommandation, grade B). Les indications de la césarienne au cours de l'infection à VIH sont :

- Indications obstétricales.
- Monothérapie par la zidovudine.
- CVP maternelle détectable à 36 SA.
- Prise en charge tardive.
- Co-infection VIH-VHC si charge virale VHC positive.

2-4- Prophylaxie pendant le travail

La perfusion intraveineuse d'AZT est recommandée lorsque la CVP maternelle est détectable (Forte recommandation, grade B). La posologie préconisée comporte une dose de charge de 2 mg/kg en 1 heure dès le début du travail, puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon pendant toute la durée du travail ou de la césarienne. Lorsque la CVP maternelle est indétectable, le bénéfice d'une perfusion intraveineuse d'AZT n'est pas démontré.

2-5- Réduction du risque de transmission mère-enfant

Afin de réduire le risque de TME du VIH, il est recommandé de :

- Dépister et traiter les infections génitales et les IST,
- Rechercher et prévenir les facteurs de risque de l'accouchement prématuré,
- Éviter la rupture des membranes de routine,
- Proscrire au cours de la grossesse certains gestes associés à un risque accru de transmission du VIH (amniocentèse, cerclage, version par manœuvre externe, amnioscopie, décollement des membranes au doigt, mise de ballonnet, prostaglandines intra-cervicaux). En revanche, le forceps et l'épisiotomie ne modifient pas les taux de transmission du VIH. L'OMS recommande d'éviter le recours au forceps chez les femmes séropositives.
- Prendre certaines précautions lors d'un accouchement par voie basse comme la toilette vulvo-périnéale avant le premier toucher vaginal et le badigeonnage vaginal à la bétadine gynécologique avant chaque toucher et geste invasif.

2-6- Choix du mode d'allaitement

L'allaitement maternel et l'allaitement mixte sont contre-indiqués. L'allaitement artificiel est recommandé dès la naissance (Forte recommandation, grade A). Pour les femmes issues de milieux défavorisés ou à faibles ressources, le lait artificiel est fourni gratuitement dans le cadre du programme national de PTME.

TRITHÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE DE L'ENFANT

3-1- Diagnostic et suivi immunovirologique de l'infection à VIH chez le nouveau-né et l'enfant

Le diagnostic de l'infection à VIH chez le nouveau-né et le nourrisson repose sur deux PCR-ARN positives consécutives. Après l'âge de 18 mois, le diagnostic est sérologique (Forte recommandation, grade A). Le suivi immuno-virologique repose sur le taux des CD4 et la CVP :

- Le pourcentage des CD4 a une valeur pronostique supérieure à celle de la CVP chez les enfants âgés de moins de 12 mois.
- Chez les enfants âgés de plus de 12 mois, les 2 paramètres sont utiles pour évaluer le pronostic.

Il faut tenir compte des particularités pédiatriques de ces deux paramètres :

- En raison de l'hyperlymphocytose physiologique jusqu'à l'âge de 5-6 ans, il faut tenir compte du pourcentage et du nombre absolu des CD4.
- La période de primo-infection est caractérisée par une CVP plus élevée ($> 7 \log_{10}$) dans les premiers mois de la vie et une décroissance plus lente sur 12 à 24 mois.

3-2- Modalités de la trithérapie antirétrovirale chez le nouveau-né et l'enfant

3-2-1-Prophylaxie post-exposition chez le nouveau-né

Les modalités de la prophylaxie post-exposition doivent être prévues avant la naissance, en concertation avec l'infectiologue et adaptées à l'évaluation du risque de transmission (Tableau XI). La prophylaxie post-exposition doit être débutée le plus tôt possible, dans les heures qui suivent la naissance. La durée recommandée de cette prophylaxie est de 6 semaines (Forte recommandation, grade A).

Tableau XI : Prophylaxie post-exposition.

Situation	Risque de transmission	Prophylaxie post-exposition	Durée
- Prophylaxie maternelle optimale avec une CVP indétectable ou faible (< 1000 copies/ml) associée à un accouchement (césarienne ou voie basse) sans complication.	Faible	Monothérapie: AZT	6 semaines
-Mère dont la CVP reste détectable (entre 1000 et 10 000 copies/ml) sous traitement au 8 ^{ème} mois et pour laquelle la césarienne n'a pas été possible.	Intermédiaire	Bithérapie : AZT+3TC	6 semaines

Situation	Risque de transmission	Prophylaxie post-exposition	Durée
- Mère n'ayant pas reçu de prévention durant la grossesse et/ou l'accouchement. - Des conditions difficiles d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, chorio-amnionite, hémorragie, blessure du nouveau-né durant l'extraction) et CVP maternelle détectable. - CVP maternelle élevée à l'accouchement (> 10 000 copies/ml) malgré un traitement antirétroviral.	Elevé	Trithérapie : AZT+3TC+ IP/r	6 semaines

Remarque : grade A pour trithérapie, grade C pour le choix des molécules associées

Une surveillance attentive clinique et biologique au moins jusqu'à 18 mois est recommandée pour les enfants exposés aux ARV (Forte recommandation, grade B).

3-2-2-Trithérapie antirétrovirale de l'infection chronique

3-2-2-1- Indications

Il est recommandé de débiter le traitement antirétroviral à un stade précoce avant l'installation d'un déficit immunitaire sévère (Forte recommandation, grade A).

- Enfant de moins de 12 mois : Un traitement antirétroviral précoce systématique est proposé dès la confirmation du diagnostic d'infection chez tout nouveau-né et nourrisson asymptomatique, compte tenu de la difficulté à prévoir la survenue d'une forme précoce et sévère.
- Enfant de 12 mois à 5 ans : Le traitement antirétroviral est recommandé chez tout enfant symptomatique au stade B ou C et/ou ayant des CD4 < 25 % de 1 à 3 ans ou CD4 < 20 % au-delà de 3 ans. L'abstention thérapeutique est recommandée si l'enfant est asymptomatique ou peu symptomatique (stade A) et ayant des CD4 > 30 % de 1 à 3 ans ou des CD4 > 25 % au-delà de 3 ans et CVP < 10⁵ copies/ml.
- Enfant de plus de 5 ans : mêmes indications que chez l'adulte.

3-2-2-2- Stratégie thérapeutique

La stratégie recommandée repose sur l'utilisation d'une trithérapie comportant 2 INTI + 1 IP/r ou 1 INNTI (Forte recommandation, grade B) :

- Les INTI privilégiés sont l'ABC, la 3TC et l'AZT.

- L'IP/r pouvant être utilisé est le lopinavir/r.
- L'INNTI pouvant être utilisé est l'EFV à partir de 3 ans.

Au cours du suivi d'un enfant traité, le praticien doit accorder une attention particulière :

- à l'observance, qui nécessite une sensibilisation et une éducation des parents,
- à l'adaptation posologique : le surdosage majore le risque de toxicité, le sous dosage expose au risque de résistance. La surveillance régulière du poids est nécessaire pour l'adaptation posologique,
- à la surveillance de la toxicité surtout hématologique et métabolique.

PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION

4-1-Précautions universelles à prendre en milieu de soins

La réduction de l'incidence des AES en milieu de soins se fonde sur :

- 1- L'information du personnel quant aux risques des AES et sa formation aux méthodes de leur prévention,
- 2- L'utilisation de matériels sécurisés,
- 3- Le respect des précautions universelles (Tableau XII).

Tableau XII : Précautions universelles

Si contact avec du sang ou liquide biologique	-Après piqure, blessure : lavage et antiseptie au niveau de la plaie -Après projection sur muqueuse (conjonctive) : rinçage abondant
Lavage et/ou désinfection des mains	-Après le retrait des gants, entre deux patients, deux activités.
Port de gants Les gants doivent être changés entre deux patients ou deux activités.	-Si risque de contact avec du sang, ou tout autre produit d'origine humaine, les muqueuses ou la peau lésée du patient, notamment à l'occasion de soins à risque de piqure (hémocultures, pose et dépose de voie veineuse, chambres implantables, prélèvements sanguins, etc.) et lors de la manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériel souillés, etc. -Ou lors des soins, lorsque les mains du soignant comportent des lésions.
Port de surblouses, lunettes, masques	-Si les soins ou manipulations exposent à un risque de projection ou d'aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine (aspiration, endoscopie, actes opératoires, autopsie, manipulation de matériel et linge souillés, etc.).
Matériel souillé	-Matériel piquant tranchant à usage unique : ne pas recapuchonner les aiguilles, ne pas les désadapter à la main. -Déposer immédiatement le matériel tranchant après usage, sans manipulation, dans un conteneur adapté et dont le niveau maximal de remplissage est vérifié. - Matériel réutilisable : Manipuler avec précautions ce matériel souillé par du sang ou tout autre produit d'origine humaine. Vérifier que le matériel a subi une procédure d'entretien (stérilisation ou désinfection) appropriée avant d'être réutilisé.
Surfaces souillées	-Nettoyer puis désinfecter avec de l'eau de Javel à 12° Chlore fraîchement diluée au 1/10 (ou tout autre désinfectant approprié) les surfaces souillées par des projections ou aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine.
Transport de prélèvements biologiques, linge et matériels souillés	- Les prélèvements biologiques, le linge et les instruments souillés par du sang ou tout autre produit d'origine humaine doivent être évacués du service dans un emballage étanche et fermé.

4-2-Les risques, les indications et les modalités de la prophylaxie antirétrovirale à la suite d'un accident d'exposition au sang ou à un liquide biologique

La prophylaxie antirétrovirale post-exposition sanguine ou biologique succède à l'évaluation du risque de transmission du VIH et de la prise en charge initiale de l'AES.

4-2-1-Evaluation du risque de transmission du VIH (Tableau XIII)

Tableau XIII : Evaluation du risque de transmission du VIH en fonction de la nature de l'exposition

Importance du risque	Gestes à risque
Risque important (grade B)	- Piqûre par aiguille creuse, de gros calibre ou de ponction veineuse ou artérielle -Piqûre par aiguille visiblement souillée -Piqûre par un dispositif intra-artériel ou intra veineux -Blessure profonde
Risque intermédiaire (grade C)	- Piqûre par aiguille ayant servi pour injection sous cutanée ou intramusculaire -Piqûre par aiguille pleine -Piqûre au travers de gants - Coupure par bistouri ou autre objet non destiné à la collecte de sang -Exposition muqueuse ou cutanée (peau lésée) avec un temps de contact > 15 min ou < 15 min, mais avec une exposition muqueuse massive (surtout oculaire). -Morsure avec présence de sang dans la bouche de la personne source
Risque minime (grade C)	-Expositions à des crachats -Griffure - Exposition cutanée ou muqueuse à d'autres liquides biologiques (urine, salive)

4-2-2-Indications de la prophylaxie antirétrovirale :

Tableau XIV : Indications de la prophylaxie post-exposition selon le statut de la personne source et selon le type d'accident.

Accidents exposant au sang		
Risque et nature de l'exposition	Patient source	
	Infecté par le VIH	à sérologie VIH inconnue
Risque important Piqûre profonde, aiguille creuse, dispositif intravasculaire (artériel ou veineux) Piqûre par aiguille visiblement souillée	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée si arguments épidémiologiques ⁽¹⁾
Risque intermédiaire - Coupure par bistouri ou autre objet tranchant non destiné à la collecte de sang - Piqûre avec aiguille IM ou SC -Piqûre avec aiguille pleine - Exposition cutanéomuqueuse (avec peau lésée) avec temps de contact > 15 min ou contact < 15 min avec exposition muqueuse massive surtout oculaire - Morsure avec présence de sang dans la bouche de la personne source	Prophylaxie recommandée ⁽²⁾	Prophylaxie recommandée si arguments épidémiologiques ⁽¹⁾
Risque minime Autres cas : exposition cutanéomuqueuse à d'autres liquides biologiques,(3) crachats, griffures	Prophylaxie non Recommandée	Prophylaxie non recommandée
Piqûres avec seringues abandonnées		-Analyse au cas par cas ⁽⁴⁾

(1) Prophylaxie recommandée uniquement si la personne source est en situation reconnue à risque, c'est-à-dire :

- Une personne usagère de drogue par voie intraveineuse ;
- Une personne présentant ou ayant présenté une IST ulcérannte au cours de sa vie ;
- Un homme ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes ;
- Une personne hétérosexuelle ayant des rapports sexuels non protégés avec des partenaires occasionnels de statut sérologique inconnu.

- (2) Accident avec exposition au sang d'un patient connu pour être infecté par le VIH, suivi, traité, indétectable depuis plusieurs mois et dont la charge virale a pu être re-contrôlée juste après l'accident et qui s'avère toujours indétectable : dans ce cas particulier, lorsque le référent revoit la personne exposée, 48 à 96 heures après l'instauration de la prophylaxie post-exposition, cette dernière pourra être interrompue.
- (3) En milieu professionnel, l'exposition à des sécrétions vaginales, à du sperme, à du LCR, à du liquide pleural ou amniotique n'a pas été source de transmission, mais doit être prise en considération, car ces liquides contiennent le virus et certains ont été incriminés dans d'autres modes de transmission.
- (4) La prophylaxie post-exposition ne devrait être prescrite qu'en cas de doute sur l'utilisation de la seringue par un usager de drogue par voie intraveineuse ou par un infecté par le VIH. Par ailleurs, la prophylaxie post-exposition n'est pas indiquée : (Forte recommandation, grade C)
 - si la personne exposée est séropositive au VIH du fait d'une précédente exposition.
 - si l'exposition n'implique pas un risque de transmission.
 - si l'exposition a eu lieu plus de 72 heures auparavant.

4-2-3- Protocoles d'antirétroviraux en cas d'AES :

4-2.3.1- Chez l'adulte

Le Tableau XV résume les différents schémas de la prophylaxie antirétrovirale en cas d'AES. La trithérapie antirétrovirale doit être initiée le plus tôt possible, et au plus tard dans les 72 heures qui suivent l'exposition (Forte recommandation, grade B)

Tableau XV : Schémas de prophylaxie post-exposition en milieu professionnel

Schéma prophylactique à privilégier	Schémas prophylactiques alternatifs
zidovudine + lamivudine + lopinavir/ritonavir	Ténofovir + lamivudine + ritonavir/lopinavir Autres schémas si intolérance ou contre-indication Ténofovir + lamivudine + efavirenz Zidovudine + lamivudine + efavirenz Zidovudine + lamivudine + ténofovir*

Adaptation posologique si insuffisance rénale et insuffisance hépatique.

* Zidovidine + lamivudine + ténofovir : seulement quand un INNRT et un IP ne peuvent être utilisés.

4-2-3-2- Chez l'enfant

Le protocole thérapeutique recommandé repose sur l'association AZT+3TC+Lopinavir/ritonavir (Forte recommandation, grade B).

Par ailleurs, un traitement « simplifié », consistant en une bithérapie (AZT+3TC) peut être proposé à l'enfant lorsque la trithérapie s'avère impossible ou difficile à mettre en place.

4-2-3-3- Femme enceinte

Le protocole thérapeutique recommandé repose sur l'association AZT+3TC+LPV/r (Forte recommandation, grade B).

4-2-3-4- Durée de la prophylaxie post-exposition

La durée du traitement antirétroviral est de 28 jours. (Forte recommandation, grade B).

4-3- Indications et modalités de la prophylaxie antirétrovirale après exposition sexuelle

L'indication et le choix des molécules antirétrovirales doit se faire par un médecin référent en infection à VIH, infectiologue (Accord professionnel).

L'indication de la mise sous prophylaxie post-exposition fait appel à plusieurs facteurs :

- Statut sérologique et les facteurs de risque de la personne source : tout doit être fait pour l'identifier et si son statut sérologique est inconnu, il faut dans la mesure du possible, la prélever pour faire une sérologie VIH.
- La nature de l'exposition : la prophylaxie n'est pas recommandée après exposition du vagin, du rectum, des yeux, de la bouche ou d'autres muqueuses, de la peau intacte ou non intacte, ou lors du contact percutané ; avec l'urine, les sécrétions nasales, la salive, la sueur ou les larmes, si elles ne sont pas visiblement contaminées avec du sang, quel que soit le statut VIH de la personne source (Forte recommandation, grade C).

Le délai de prise en charge : la prophylaxie post-exposition est recommandée le plus tôt possible, dans les 4 heures qui suivent l'exposition sexuelle et au plus tard dans les 72 heures. Passé ce délai, il n'existe plus d'intérêt à la prophylaxie post-exposition et la démarche de prise en charge en cas d'exposition à VIH est plutôt celle de la prise en charge d'un diagnostic précoce (Forte recommandation, grade C). Le tableau XVI résume les indications de la prophylaxie après exposition sexuelle.

Tableau XVI : Indications de la prophylaxie post-exposition sexuelle

Risque et nature de l'exposition	Patient source	De sérologie inconnue
	Infecté par le VIH	
Rapports anaux	Prophylaxie recommandée (grade B)	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque ⁽¹⁾
Rapports vaginaux Fellation réceptive avec éjaculation	Prophylaxie recommandée (grade B)	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque ⁽¹⁾
	Prophylaxie recommandée (grade B)	Prophylaxie discutée si personne source ou situation reconnue à risque ⁽¹⁾

(1) Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque, c'est-à-dire :

- Une personne usagère de drogue par voie intraveineuse ;
- Une personne présentant ou ayant présenté une IST ulcéramte au cours de sa vie ;
- Un homme ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes ;
- Une personne issue des communautés africaines subsahariennes ;
- Une personne hétérosexuelle ayant des rapports sexuels non protégés avec des partenaires occasionnels de statut sérologique inconnu.

4-3-1-Protocoles d'ARV en cas d'exposition sexuelle au risque du VIH

Le protocole thérapeutique recommandé repose sur l'association AZT+3TC+LPV/r (Forte recommandation, grade B).

En cas d'intolérance ou de contre-indication, les alternatives sont :

- Ténofovir + lamivudine + lopinavir/ritonavir ou efavirenz
- Zidovudine + lamivudine + efavirenz
- Zidovudine + lamivudine + ténofovir

La prophylaxie post-exposition requiert certaines précautions à prendre en cas d'association avec :

- La contraception orale : diminution de l'efficacité de la pilule avec certains ARV et il faut conseiller une contraception alternative.
- L'association lopinavir/ritonavir: augmentation de la concentration de certains antiarythmiques et d'inhibiteurs calciques (félodipine, nifédipine, nicardipine), modification de la concentration des anticoagulants (warfarine).

- les antiépileptiques (barbituriques, phénytoïne, carbamazépine) qui diminuent l'efficacité du lopinavir.

4-3-2- Durée de la prophylaxie post-exposition sexuelle

La durée du traitement par ARV en cas d'exposition sexuelle au risque du VIH est de 28 jours. (Forte recommandation, grade B).

44 Suivi clinique et biologique d'un accident d'exposition au VIH

Après un AES, un suivi clinique et biologique est nécessaire pendant 6 mois. Le suivi clinique se fonde sur la recherche des signes orientant vers une primo-infection à VIH (et/ou une hépatite aiguë B ou C). Le suivi biologique sera systématique, même en dehors de tout symptôme clinique. Ce suivi recherchera aussi d'éventuels effets secondaires au traitement antirétroviral post-exposition.

Le tableau XVII résume le rythme de surveillance, ainsi que les bilans à demander (Forte recommandation, grade C). Les examens biologiques seront aussi demandés selon les molécules antivirales prescrites dans le traitement post-exposition. La recherche d'une infection par le VHB et par le VHC doit aussi faire partie de ce suivi.

Tableau XVII : Bilan et rythme de surveillance après AES

Surveillance de la victime	AES traité	AES non traité
J0	Sérologie VIH, VHC, Ag Hbs, Ac anti Hbs si vacciné mais taux inconnu NFS, Transaminases, amylasémie, Créatinine sanguine, test de grossesse	Sérologies VIH et VHC, Ag Hbs, Ac anti Hbs si vacciné mais taux inconnu, Transaminases
J15	NFS, Transaminases, Créatinine sanguine * PCR VHC si PCR+ chez la source PCR VHC si PCR+ chez la source	PCR VHC si PCR+ chez la source
M1	NFS, Transaminases, sérologie HVC si risque VHC	Sérologie VIH, transaminases, sérologie VHC si risque HVC
M2	Sérologie VIH	
M3		Sérologies VIH et VHC, transaminases
M4-6	Sérologies VIH et VHC, transaminases Ac anti Hbc si non répondeur ou non vacciné	Sérologie VIH et VHC, transaminases, Ac anti Hbc si non répondeur ou non vacciné

*Si ténofovir

** Une CVP du VIH sera demandée au cours du suivi si des symptômes cliniques de primo-infection au VIH apparaissent.

Annexe 1 : Méthodologie

Le comité s'est réuni les 3 et 12 février 2010 pour établir le programme de l'atelier et la méthodologie de travail : choix de la date et du lieu, constitution des groupes de travail, proposition de questions pour chaque groupe. Il a été convenu que la méthodologie à suivre serait celle des recommandations pour la pratique clinique et non celle du consensus, en se limitant uniquement à la trithérapie antirétrovirale.

Dans le souci de respecter la méthodologie préconisée pour le développement de recommandations de bonnes pratiques professionnelles, d'assurer un label de qualité conforme aux normes internationales et de promouvoir l'expérience tunisienne auprès des instances internationales, il a été convenu de faire appel à un appui technique de l'OMS ainsi qu'à l'expérience française par le biais d'experts reconnus dans l'élaboration de recommandations nationales pour la prescription des antirétroviraux.

Une réunion plus élargie incluant des experts des quatre pôles de prise en charge de l'infection à VIH, des représentants de la DSSB, des représentants de l'ONUSIDA et de l'OMS et des pharmaciens (hospitaliers, DDSB, pharmacie centrale), s'est tenue le 2 mars 2010 pour la composition des groupes de travail et la discussion de la pertinence des questions proposées.

Quatre groupes de travail ont été constitués :

Groupe 1 : Trithérapie de première intention.

Groupe 2 : Gestion d'un échec au traitement.

Groupe 3 : Gestion des effets indésirables.

Groupe 4 : Prophylaxie par les antirétroviraux.

Chaque groupe était composé d'un coordinateur et de 6 à 10 membres incluant des infectiologues hospitalo-universitaires ou de libre pratique, des virologues et des pharmaciens.

Chaque groupe a été tenu de répondre aux questions proposées après une revue et une analyse de la littérature internationale récente. Les recommandations internationales de grade A devaient être admises et adaptées au contexte tunisien. Les recommandations internationales de grade B et C devaient faire l'objet de discussions dans chaque groupe. Dans cette dernière situation, l'élaboration d'une nouvelle recommandation tunisienne devait se fonder sur les données locales disponibles. Afin d'informer les différents groupes des dernières données locales non publiées sur l'épidémiologie, la résistance aux antirétroviraux et la problématique de la trithérapie antirétrovirale, une réunion élargie a été programmée le 2 avril 2010.

Les différents membres de chaque groupe ont pu échanger des informations par courriel. Chaque coordinateur de groupe de travail a été tenu de réunir les différents membres au moins deux fois avant la rédaction du texte. Un premier rapport devait être fourni par les différents groupes au plus tard le 30 avril 2010. Ces rapports ont été adressés à un comité de lecture pour donner un premier avis.

Au cours de l'atelier qui a eu lieu les 12 et 13 mai 2010, les 2 à 3 séances de travaux pour chaque groupe ont permis de discuter à nouveau les textes rédigés, en fonction des remarques du comité de lecture et de consolider les différentes recommandations en précisant la force et le grade. Ces séances de travail ont été suivies d'une session plénière de présentation des recommandations et d'une discussion sur les points de divergence. Le texte final a été rédigé après recueil des différents textes élaborés et corrigés par les différents sous-groupes.

Grade des recommandations

Force de recommandations	Niveau de preuve scientifique de la littérature
Grade A	Essais comparatifs randomisés. Méta-analyses d'essais randomisés.
Grade B	Essais non randomisés. Études de cohortes ou de cas-témoins.
Grade C	Études descriptives. Avis d'experts.

Force des recommandations

Facteurs	Commentaires
1. Niveau de preuve	Plus le niveau de preuve est élevé, plus la probabilité de faire une recommandation forte est élevée.
2. Équilibre entre effets souhaités et effets indésirables (au niveau individuel et programmatique)	Plus l'écart est important, plus la probabilité de faire une recommandation forte est élevée.
3. Valeurs et préférences (acceptabilité)	Si la variabilité est importante ou si les raisons que le plan d'action recommandé ne soit pas accepté sont fortes, il est plus probable qu'une recommandation faible soit faite.
4. Coûts / Implications financières (allocation des ressources)	Plus les exigences et le coût financier en termes d'infrastructures, d'équipements et/ou de ressources sont élevées, moins la probabilité de faire une recommandation forte est élevée.
5. Faisabilité	Lorsque l'intervention est possible et pratique dans les milieux les plus touchés et où l'on recherche le plus d'impact, la probabilité de faire une recommandation forte est élevée.
6. Force de la recommandation	Intégration des 5 facteurs.

Annexe 2 : Les antirétroviraux disponibles chez l'adulte

Les classes d'ARV	Molécules	Nom commercial	Posologies	Prix / boîte (DT)
INTI	<i>Inhibiteurs nucléosidiques</i>			
	Zidovudine 300 mg (AZT)	RETROVIR®	300 mg x 2/jour	50,605
	Zidovudine 100 mg (AZT)			39,979
	Abacavir 300 mg (ABC)	ZIAGEN®	300 mg x 2/jour ou 600 mg x 1/jour	41,924
	Didanosine 400 mg (DDI)	VIDEX®	≥ 60 kg : 400 mg x 1 /jour	42,701
	Didanosine 250 mg (DDI)		< 60 kg : 250 mg x 1/jour	33,322
	Lamuvudine 150 mg (3TC)	EPIVIR®	150 mg x 2/jour ou 300 mg x 1/jour	30,072
	Stavudine 15 mg (D4T)	ZERIT®	30 mg x 2/jour	30,144
	Stavudine 30 mg (D4T)			41,962
	<i>Inhibiteurs nucléotidiques</i>			
	Ténofovir 300 mg (TDF)	VIREAD®	300 mg x 1/jour	33,938
	<i>Formes combinées</i>			
	Zidovudine + lamivudine (300 mg/150 mg)	COMBIVIR®	300 mg/150 mg x 2/jour	88,388
	Ténofovir + Emtricitabine (300 mg/200 mg)	TRUVADA®	300mg/200 mg/jour	47,027
INNTI	Efavirenz 200 mg (EFZ)	STOCRIN®	600 mg x 1/jour	117,757
	Efavirenz 600 mg (EFZ)			75,890
	Névirapine 200 mg (NVP)	VIRAMUNE®	200 mg x 1/jour/14 jours puis 200 mg x 2/jour	6,996
	Etravirine 100 mg	INTELENCE®	200 mg x 2/jour	934,063
IP	Indinavir 400 mg	CRIXIVAN®	800 mg x 3/jour Ou 400 mg x 2/jour si associé au ritonavir	134,153
	Lopinavir/r (200 mg/50 mg)	ALUVIA®	400/100 mg x 2/jour	73,863
	Atazanavir 300 mg	REYATAZ®	300 mg x 1/jour si associé au ritonavir	953,282
	Darunavir 600, 400, 200 mg	PREZISTA®	600 mg x 2 /jour*	1317,730
	Ritonavir 100 mg	NORVIR®	100 mg x 2/jour ou 100 mg/j avec l'atazanavir	60,274

Annexe 3 : Les antirétroviraux disponibles à usage pédiatrique

Médicaments	Age	Formes galéniques	Posologies – administration
Zidovudine RETROVIR®	Quel que soit l'âge	Solution buvable 10 mg/ml Gélules à 100 et 250 mg Cp à 300 mg	• 4 semaines : 4 mg/kg x 2/j • 4 semaines à 13 ans : 180-240 mg/m² x 2/j * • ≥ 13 ans : dose maximale 300 mg x 2/j
Didanosine VIDEX®	Quel que soit l'âge	• Cp dispersibles à 25, 50, 100, 150 et 200 mg • Gélules à 125, 200, 250 et 400 mg • Poudre pour suspension buvable 10 mg/ml avec cuillère mesure	• < 3 mois : 50 mg/m² x 2 /j • 3 mois à 13 ans : 90-120 mg/m² 2/jour ou 240 mg/m² /j en une prise • ≥ 13 ans ou > 60 kg : dose maximale 200 mg x 2/j ou 400 mg /j en une prise
Lamivudine EPIVIR®	Quel que soit l'âge	• Cp à 150 mg • Solution buvable 10 mg/ml avec pipette de 10 ml	• < 1 mois : 2 mg/kg x 2 /j • ≥ 1 mois ou < 60 kg : 4 mg/kg x 2/j • > 60 kg : dose maximale : 150 mg x 2/j
Abacavir ZIAGEN®	≥ 3 mois	• Cp à 300 mg • Solution buvable 20mg/ml avec pipette de 10ml	• < 3 mois : données limitées • 3 mois à 12 ans : 8 mg/kg x 2/j • ≥ 12 ans : 300 mg x 2/j
Lopinavir + Ritonavir KALETRA®	≥ 2 ans (selon l'AMM)	• Capsules molles à 133,3 + 33,3 mg • Solution buvable 80 mg/ml de lopinavir + 20 mg/ml de ritonavir avec pipette graduée de 5 ml	• Posologie moyenne : 230 mg/m² x 2 /j ou • 7-15 kg : 12 mg/kg LPV / 3 mg/kg ritonavir x 2 /j • 15-40 kg : 10 mg/kg LPV / 5 mg/kg ritonavir x 2 /j • > 40 kg : dose maximale : 400 mg LPV / 100 mg ritonavir (3 gélules ou 5 ml) x 2 /j - En cas d'association à l'efavirenz ou à la névirapine : augmenter la dose : (300 + 75 mg/m²) x 2/j
Efavirenz STOCRIN®	≥ 3 ans	• Gélules à 50, 100, 200 et 600 mg • Solution buvable 30 mg/ml	• < 3 mois et/ou < 13 kg : absence de données • ≥ 3 ans : selon le poids : 10 à 15 kg : 200 mg/j ; 15 à < 20 kg : 250 mg/j ; 20 à < 25 kg : 300 mg/j ; 25 à < 33 kg : 350 mg/j ; 33 à < 40 kg : 400 mg/j ; ≥ 40 kg : dose maximale : 600 mg/j.

Achevé d'imprimer sur les presses de
l'imprimerie de l'**Office National de la Famille et de la Population**
Tél.: 71 518 550 - Fax 71 514 854

