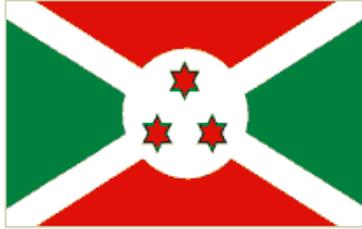


**REPUBLIQUE DU BURUNDI**



**CONSEIL NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE VIH/SIDA**

**MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE ET DE LA LUTTE CONTRE LE  
SIDA**

**SCHEMAS DE  
TRAITEMENT PAR LES ARV  
AU BURUNDI**

Octobre 2010

## PREFACE

Le Gouvernement du Burundi se réjouit de disposer de nouveaux outils qui permettront aux prestataires de services d'améliorer la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH grâce à ces nouveaux schémas de traitement par les ARV adaptés pour le Burundi. Il s'agit là d'une contribution substantielle pour améliorer la qualité de vie des personnes infectées par le VIH, qui constitue le 2<sup>ème</sup> but du plan stratégique national de lutte contre le Sida et donc un appui à la mise en œuvre de ce dernier spécialement le programme d'amélioration de l'accès aux ARV et promotion de l'adhésion à la démarche de soins.

En adoptant ces nouveaux schémas de traitement antirétroviral et en les mettant à la disposition des dispensateurs de soins, le Gouvernement du Burundi montre encore une fois par des mesures concrètes sa volonté de mettre en pratique la vision 2011 pour le Burundi, partagée par l'ensemble des acteurs et partenaires, celle d'un pays où le bien être et la qualité de vie des PVVIH soient garantis au sein de leur communauté.

Depuis la monothérapie par les ARV en 1997 avec un accès limité, des progrès réels ont été accomplis pour améliorer le protocole de traitement des PVVIH. Nous noterons au passage l'évolution de la monothérapie vers la bithérapie et son soutien par la mise en place d'une caisse de solidarité thérapeutique au niveau national en 2000. Toutefois, les progrès substantiels ne seront enregistrés qu'avec le programme 3 by 5 par l'OMS qui a élaboré une approche de santé publique dans la mise sous traitement antirétroviral et un passage à échelle dont la mise en œuvre est devenue une réalité grâce aux efforts conjugués du Gouvernement du Burundi et de ses partenaires, spécialement le Fonds Mondial et la Banque Mondiale.

De 600 personnes sous traitement antirétroviral en 2002, cet effectif est passé à environ 11000 personnes en 2007 et à 18 129 en fin 2009, au moment où le nombre de sites de traitement antirétroviral est passé de 3 en 2003, à 50 en 2007 et à 84 en 2009. Le Gouvernement s'engage à ce que cette couverture continue à s'accroître car il est conscient que ces résultats sont encore en deçà des attentes. Le Ministère de la Santé Publique et de la Lutte contre le Sida devra veiller en même temps à la qualité des soins donnés aux PVVIH mettant un accent sur la globalité des soins, prenant en compte la dimension psychosociale ; l'intégration de soins donnant accès à un large éventail de soins dont les PVVIH ont souvent besoin ; et la continuité des soins dans un système de santé de référence et de contre référence cohérent.

De la bithérapie de 2000, le protocole de traitement a évolué vers la trithérapie avec une meilleure réponse clinique et biologique se traduisant par une amélioration du bien être permettant aux PVVIH de vaquer normalement à leurs activités et contribuant ainsi à l'épanouissement de leur famille, de leur communauté et de leur pays. L'utilisation des schémas thérapeutiques simplifiés à large échelle a donc permis d'observer et de documenter les molécules qui offrent des avantages par rapport à d'autres et qu'il faut donc maintenir dans les protocoles, notamment une meilleure efficacité, une meilleure tolérance, ainsi qu'une bonne conservation. A l'inverse, la pratique a permis d'identifier des molécules qui se sont révélées nocives, voire toxiques, qu'il a donc fallu abandonner.

Les protocoles de traitement antirétroviral indiqués dans ces nouveaux schémas de traitement adoptés par le Gouvernement du Burundi s'inspirent donc non seulement des directives de l'OMS, mais aussi de l'expérience acquise par les programmes de traitement et de la pratique des cliniciens. Il est également tenu compte non seulement de l'efficacité mais aussi des coûts du traitement, élément important pour les programmes nationaux tel que le nôtre qui dispose de ressources financières limitées.

Je demande donc que ces nouveaux schémas de traitement antirétroviral soient mis en application par les cliniciens tout en demandant en même temps aux gestionnaires du programme de les adopter dans leur planification et donc d'en tenir compte dans la mobilisation des ressources, mais en même temps de prendre des dispositions transitoires appropriées.

Il importe également de mettre en œuvre une approche stratégique et opérationnelle pour accompagner la mise en œuvre de ces nouveaux schémas de traitement antirétroviral, non seulement par un programme de formation des prestataires de services, mais aussi par des mesures de suivi continu de leur mise en application, tout en documentant continuellement leur efficacité et leur tolérance.

C'est une bonne opportunité pour moi de remercier toute personne et toute organisation qui a contribué à l'élaboration de ces nouveaux schémas de traitement, et en premier lieu l'OMS dont les directives sont la 1<sup>ère</sup> source d'inspiration pour confectionner ce document de référence pour la prise en charge des PVVIH dans notre pays et la GLIA qui a financé l'adaptation 2010 des schémas de traitement de 2008. Nous félicitons et remercions en même temps le CNR qui a mis à disposition ses compétences et son expérience dans l'élaboration de cet outil indispensable pour une prise en charge médicale des PVVIH de qualité. Enfin, que le comité national de gestion des médicaments ARV contre les IO et autres produits médicaux destinés à la prise en charge des PVVIH trouve dans ces nouveaux schémas la satisfaction d'avoir substantiellement contribué à la réalisation de ce travail, de même que toute personne qui de loin ou de près a contribué dans l'élaboration de ce document.

**Fait à Bujumbura le .....**

**Le Ministre de la Santé Publique et  
de la Lutte contre le Sida**

**Dr Sabine NTAKARUTIMANA**

**Document préparé par** le Pr. Théodore NIYONGABO, Directeur du Centre National de Référence en matière du VIH/SIDA avec la collaboration du Dr. Martin NDUWIMANA pour le volet enfant et du Dr. Salvator HARERIMANA pour le volet prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

## LISTE DES ABREVIATIONS

3 TC	Lamivudine
ABC	Abacavir
ALAT	Alamine amino transférase
ARV	Antirétroviral
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudine
CD4	Lymphocyte type CD4
CNLS	Conseil National de Lutte contre le SIDA
CNR	Centre National de Référence en matière de VIH/SIDA au Burundi
CTX	Cotrimoxazole
d4T	Stavudine
ddI	Didanosine
DRV	Darunavir
EFZ	Efavirenz
ENF (T-20)	Enfuvirtide
EPC	Equipe de prise en charge
ETV	Etravirine
FPV	Fos-amprénavir
FTC	Emtricitabine
Hb	hémoglobine
GLIA	Great Lakes Initiative of AIDS
IBAATA	Initiative Burundaise pour l'Amélioration de l'Accessibilité aux Traitements ARV
IDV	Indinavir
INNRT	Inhibiteur non nucléosidique de la réverse transcriptase
INRT	Inhibiteur nucléosidique de la réverse transcriptase
IntRT	Inhibiteur nucléotidique de la réverse transcriptase
IP	Inhibiteur de la protéase
IP-r	Inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome
LDH	Lactic deshydrogénase
LPV	Lopinavir
NFS	Numération formule sanguine
NFV	Nelfinavir
NVP	Névirapine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
ONG	Organisation non-gouvernementale
PCR	Amplification génique
PTME	Prévention de la transmission mère-enfant
PVVS	Personnes vivant avec le HIV/SIDA
	Raltégravir
RT	Reverse Transcriptase
RTV	Ritonavir
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SQV	Saquinavir
TB	Tuberculose

TDF	Ténofovir disoproxil fumarate
TLC	Taux total de lymphocytes
TME	Transmission mère-enfant du VIH
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WBC	White Blood Cells
ZDV	Zidovudine ou AZT

## TABLE DES MATIERES

I. Contexte et justification.....	p.7
II. Quand débiter un traitement ARV .....	p.8
III. Principes de choix de la première ligne de traitement .....	p.12
IV. Schéma de première ligne ARV .....	p.14
V. Choix de la 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement ARV en cas d'échec de la 1 <sup>ère</sup> ligne. ....	p.16
VI. Choix de la 3 <sup>ème</sup> ligne de traitement ARV en cas d'échec de la 2 <sup>ème</sup> ligne. ....	p.17
VII. Procédures d'administration, présentation et posologies .....	p.17
VIII. Adhérence au traitement ARV.....	p.19
IX. Recommandations sur l'évaluation initiale clinique et biologique. ....	p.19
X. La gestion des effets secondaires des ARV.....	p.20
XI. Echec au traitement ARV de 1 <sup>ère</sup> ligne et changement pour la 2 <sup>ème</sup> ligne.....	p.21
XII. Recommandations relatives à l'infection VIH et l'alimentation des nourrissons.....	p.24
XIII. Situations particulières chez la femme enceinte : prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) .....	p.25
XIV. Situations particulières chez la femme enceinte ou pouvant être enceinte.....	p.28
XV. Situations particulières en cas d'exposition accidentelle (personnel de soins, viols...)	p.29
XVI. Situations particulières en cas de co-infection VIH/tuberculose .....	p.30
XVII. Considérations particulières en cas de coinfection hépatite B et C.....	p.31
XVIII. Bibliographie.....	p.32
XIX. Annexes.....	p.33
Annexe 1 : Classification de l'infection et la maladie VIH chez l'adulte et l'adolescent	p.33
Annexe 2 : Classification de la maladie à VIH/SIDA de l'enfant OMS 2006	p.34
Annexe 3 : Algorithme de mise en route du TARV chez l'enfant	p.35
Annexe 4 : Monitoring et suivi de l'enfant sous TARV	p.36
Annexe 5 : Posologie des antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent	p.37
Annexe 6 : Posologie des antirétroviraux chez l'enfant	p.38
Annexe 7 : Grades de sévérité des toxicités des traitements ARV	p.40

## TABLEAUX

Tableau 1 : Classification en stade clinique OMS de l'infection par le VIH chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant.....	p.8
Tableau 2. Critères immunologiques (CD4) de mise sous traitement ARV chez l'adulte et l'adolescent .....	p.8
Tableau 3 : Recommandation pour initier un traitement ARV chez l'adulte et l'adolescent en fonction des critères cliniques et des marqueurs immunologiques.....	p.9
Tableau 4. Recommandations sur la précocité d'établissement du diagnostic et de la prise en charge de l'enfant né de mère séropositive.....	p.10
Tableau 5 : Recommandations pour initier un traitement ARV chez l'enfant en fonction des critères cliniques et des marqueurs immunologiques. ....	p.11
Tableau 6. Stratégie générale de mise sous TARV de première ligne chez l'enfant. ....	p.15
Tableau 7. Schéma thérapeutique de première intention pour le Burundi.....	p.15
Tableau 8 : Stratégie recommandée pour la 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement ARV.....	p.16
Tableau 9 : Recommandations de changement pour la 2 <sup>ème</sup> ligne chez l'adulte et l'adolescent .....	p.16
Tableau 10 : Stratégie recommandée pour la 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement ARV chez l'enfant...	p.16.
Tableau 11 : Les toxicités les plus fréquentes des ARV de première ligne .....	p.20
Tableau 12 : Les toxicités les plus fréquentes des ARV de deuxième ligne.....	p.20
Tableau 13 : Guide des principes de gestion de la toxicité aux ARV.....	p.20

Tableau 14 : Recommandations pour la substitution de la première ligne de traitement ARV en cas de toxicité.....	p.21
Tableau 15: Définition clinique, immunologique et virologique d'échec thérapeutique au régime de première ligne de traitement ARV chez l'adulte, l'adolescent VIH+ et l'enfant....	p.22
Tableau 16 : Critères cliniques, immunologiques et virologiques qui guident le choix pour la 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement ARV chez l'adulte et l'adolescent.....	p .23
Tableau 17 : Critères cliniques et immunologiques qui guident la décision de passage à Une autre ligne de traitement ARV chez l'enfant.....	p.23
Tableau 18 : Les Indication de mise sous traitement ARV chez une femme enceinte.....	p .25
Tableau 19 : Recommandations de traitement ARV chez les patients qui développent une TB au cours du traitement ARV.....	p.33

## FIGURES

Figure 1. Stratégie recommandée pour la 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement ARV chez l'adulte et l'adolescent .....	p.14
--	------

## I. CONTEXTE ET JUSTIFICATIONS

Le Burundi fait partie des pays les plus touchés par l'infection à VIH, la prévalence globale de l'infection est estimée à 4% dans la population générale. Avec la mise en place en 1987, d'un programme national de lutte contre les IST/VIH/SIDA, plusieurs actions ont été menées basées essentiellement sur la prévention mais également la prise en charge des infections opportunistes chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA. L'introduction des antirétroviraux intervenue en 1997 préconisait la bithérapie, l'accès était limité surtout à Bujumbura la capitale. Deux ans plus tard, soit en 1999, un programme de facilitation de l'accès aux antirétroviraux a été mis en place par le gouvernement, plusieurs institutions se sont organisées pour la prise en charge de leur personnel à travers des caisses de solidarité. Dans le cadre de l'initiative burundaise pour l'amélioration de l'accès au traitement antiretroviral (IBAATA), le gouvernement a mis en place une caisse de solidarité thérapeutique au niveau national en 2000 avec comme directives la bithérapie pour le schéma standard.

Le programme d'accès aux antirétroviraux a été renforcé en 2004 dans le cadre de l'initiative de l'OMS « 3 millions d'ici 2005 » dont l'objectif était de mettre sous traitement 3 millions de PVVH en indication de traitement en 2005 dans le monde. Pour faciliter le passage à l'échelle de l'accès aux traitements, l'OMS a mis en place des recommandations basées sur une approche de santé publique. Ces recommandations ont été adaptées au niveau du Burundi respectivement en 2004 et 2008 avec la mise en place de critères cliniques et biologiques de mise sous traitement et l'identification de schémas simplifiés de première et deuxième ligne. Dans ce cadre, le financement du Fonds Mondial de lutte contre le SIDA, la Tuberculose et le Paludisme et autres partenaires a permis d'augmenter le nombre de patients mis sous ARV et le nombre de centres de traitement. Le nombre de personnes sous ARV est passé de 1.210 en décembre 2003 à 8234 en décembre 2006 pour être de 18 129 en fin 2009 et le nombre de sites de traitement est passé de 4 en 2003 à 38 en décembre 2006 pour atteindre 84 en 2009.

L'expérience de ces 10 premières années de traitement et surtout de ces 6 dernières années d'utilisation des schémas simplifiés de traitement hautement actifs par les ARV justifie une évaluation des schémas actuels de traitement ARV et une présomption éventuelle d'ajustement. Depuis, d'autres données scientifiques et de terrain sont venues renforcer l'arsenal thérapeutique disponible en 2010. De nouvelles molécules sont apparues sur le marché avec des avantages qui devraient les faire préférer d'emblée : meilleure tolérance, meilleure efficacité, possibilité de prise unique journalière, meilleure conservation indépendamment de la chaîne de froid. A l'opposé, certaines molécules des schémas proposés en 2004 se sont relevées plus toxiques qu'attendues.

L'objectif de ce document est de proposer des schémas thérapeutiques simplifiés, pouvant être utilisés à travers tout le pays dans le cadre de la décentralisation des activités de prise en charge des PVVS. Ces schémas pour le Burundi s'inspirent des directives de l'OMS de 2010 pour l'adulte et pour l'enfant en ce qui concerne les traitements de première et deuxième intention. Ils tiennent compte non seulement des résultats des essais cliniques et des études d'observation sur l'efficacité et les effets secondaires des schémas thérapeutiques discutés, mais encore de l'expérience acquise par les programmes de traitements dans les pays à ressources limités particulièrement le Burundi ainsi que du coût et de l'accessibilité aux antiretroviraux dans ces pays. Ces nouveaux schémas introduisent une proposition de molécules pouvant être utilisables en troisième ligne, eu égard aux cas de plus en plus croissants d'échecs de traitement de deuxième ligne rencontrés dans les structures de traitement ARV au Burundi.

Ces schémas ont été l'objet de concertations large de toutes les institutions, structures et personnes impliquées. Ces schémas continueront à être mis à jour de manière régulière afin de refléter les évolutions rapides des données scientifiques en matière d'amélioration de l'accès aux traitements. L'objectif restant toujours le même ; un schéma de traitement standardisé, le moins toxique possible.

## II. QUAND DEBUTER UN TRAITEMENT ARV.

### 2.1. Chez l'adulte et l'adolescent.

Les traitements ARV au Burundi sont initiés pour la plupart dans les centres de traitement ARV.

Les portes d'entrée sont :

- Les centres de dépistage volontaire
- Les services de soins
- Les centres de traitement de la tuberculose
- Les services de consultation pré nuptiale et pré natale

Le dépistage du VIH se fait préalablement après un conseil pré-test. L'annonce des résultats s'accompagne de conseils de prévention du VIH et ceci chez les séronégatifs et les séropositifs. Ces derniers sont en plus orientés pour une prise en charge clinique.

Au niveau des équipes de prise en charge, le bilan initial effectué, comportant un interrogatoire et un examen clinique, permet de classer le patient en stade clinique OMS (*Tableau 1*). Cette classification devrait être complétée par une évaluation immunologique par le dosage des CD4 qui affine mieux les critères de mise sous traitement (*Tableau 2*).

*Tableau 1: Classification en stade clinique OMS de l'infection par le VIH chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant.*

Classification de l'infection VIH en rapport avec les signes ou maladies associées.	Stade clinique OMS
Asymptomatique	1
Modéré	2
Avancé	3
Sévère	4

*\*Les détails de cette classification sont en annexe 1 pour l'adulte et l'adolescent et en annexe 2 pour le nourrisson et l'enfant*

Les tableaux 2 et 3 résument les critères cliniques et immunologiques de mise sous traitement ARV chez l'adulte et l'adolescent.

*Tableau 2. Critères immunologiques (CD4) de mise sous traitement ARV chez l'adulte et adolescent*

CD4 (éléments/mm <sup>3</sup> )	Recommandation thérapeutique
< 350	Traitement indépendamment du stade clinique OMS
> 350	Ne pas traiter

*Tableau 3 : Recommandation pour initier un traitement ARV chez l'adulte et l'adolescent en fonction des critères cliniques et des marqueurs immunologiques*

<b>Stade clinique OMS</b>	<b>CD4 non disponibles</b>	<b>Test CD4 disponible</b>
1 et 2	Pas de traitement	CD4 inférieur à 350 éléments/mm <sup>3</sup> : traitement
3 et 4	Traitement	Traitement peu importe de taux de CD4
Tuberculose	Traitement	Traitement peu importe le taux de CD4
Indication traitement VHB	Traitement	Traitement peu importe le taux de CD4

Le dosage de CD4 permet de compléter l'évaluation clinique pour savoir si le patient est en indication de traitement ou non chez les patients encore asymptomatiques.

## 2.2. Chez l'enfant

La **principale voie d'infection** de l'enfant par le VIH est celle de la transmission verticale, de la mère à l'enfant (TME). Plus accessoirement, les autres voies de contamination de l'enfant par le VIH sont : les viols et abus sexuels; les injections non sécuritaires; les transfusions sanguines de produits sanguins infectés par le VIH.

Dans le cas particulier des enfants infectés par transmission maternelle, beaucoup de nourrissons meurent parce qu'ils ne sont pas soumis suffisamment tôt à un dépistage du VIH et qu'ils ne bénéficient pas d'un traitement s'ils sont porteurs du virus :

- Sans traitement, un tiers de l'ensemble des enfants séropositifs au VIH décéderont au cours de leur 1<sup>ère</sup> année de vie et la moitié avant leur deuxième anniversaire.
- Par contre, les nourrissons chez lesquels on diagnostique le virus et qui reçoivent un traitement au plus tôt ont une chance bien plus élevée de survivre que ceux qui ne subissent pas de test et ne bénéficient d'aucun traitement. Des recherches montrent que si les nouveau-nés sont soumis à un dépistage à six semaines et reçoivent un traitement au cours des 12 premières semaines de leur vie, la mortalité infantile due au sida peut diminuer de 75%, ce qui représente une réduction considérable. D'où l'importance de nouvelles recommandations (tableau 4) relatives à la précocité du diagnostic et de la prise en charge l'enfant atteint d'infection à VIH.

Conséquemment aussi, les critères de mise sous TARV chez l'enfant ont été récemment réactualisés (tableau 5).

*Tableau 4. Recommandations sur la précocité d'établissement du diagnostic et de la prise en charge de l'enfant né de mère séropositive*

1. Tous les enfants devraient avoir leur statut d'exposition au VIH établi dès leur premier contact avec le système de santé, idéalement avant l'âge de 6 semaines.
2. Les enfants qui sont connus pour avoir été exposés au VIH, devront avoir un test virologique (ARN ou ADN VIH) à l'âge de 4 – 6 semaines ou à l'opportunité la plus proche pour ceux vus après 4 – 6 semaines
3. Chez les enfants âgés de moins de 6 semaines, dont le statut d'exposition au VIH est inconnu, et vus dans des structures où la prévalence locale ou nationale est > à 1 %, un conseil et un dépistage devront être proposés à la mère ou à l'enfant pour le dépistage afin de déterminer le statut d'exposition.
4. En vue de prévenir les infections opportunistes les plus précoces et les plus graves notamment l'infection à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (anciennement <i>carinii</i> ), tout enfant né de mère VIH + <b>doit être mis sous TMP-SMX</b> à partir de l'âge de 6 semaines et <ul style="list-style-type: none"> <li>- poursuivi en cas de contamination ;</li> <li>- arrêté si absence de contamination.</li> </ul>
Note : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chez les enfants âgés de moins de 18 mois, il est impossible de faire le diagnostic de l'infection par le VIH sur base de la sérologie car la positivité de cette dernière peut être uniquement le reflet de la persistance des anticorps maternels transmis de la mère à l'enfant. Le diagnostic de certitude repose donc sur la <b>mise en évidence du virus</b> lui même par PCR (HIV DNA ou HIV RNA) ou par une autre technique (Up24ag).</li> <li>○ Chez les enfants de plus de 18 mois, le diagnostic de certitude repose, comme chez l'adulte, sur la sérologie.</li> </ul>

*Tableau 5 : Recommandations pour initier un traitement ARV chez l'enfant en fonction des critères cliniques et des marqueurs immunologiques.*

Age	Stade clinique OMS	CD4 disponibles	CD4 non disponibles
< 24 mois	Traiter tous peu importe le stade clinique et le taux de CD4		
≥ 24 mois et < 59 mois	1	Traitement si ○ CD4 < 750 cell/mm <sup>3</sup> ou < 25% ○	Pas de traitement.
	2		
	3 <sup>a</sup>	Traiter tous <sup>b</sup>	
	4 <sup>a</sup>		
> 59 mois (5 ans):	1		Pas de traitement.
	2		
		Traiter tous <sup>b</sup>	
<b>a</b> : Stabiliser toute infection opportuniste avant de démarrer le TARV <b>b</b> : Le niveau préthérapeutique de CD4 est utile à avoir même s'il n'est pas nécessaire pour démarrer le TARV			4 <sup>a</sup>

### III. PRINCIPES DE CHOIX DE LA PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT

L'approche retenue est une approche de santé publique qui privilégie la standardisation et la simplification des schémas de traitement. Cette approche avait été retenue lors de la première et deuxième version de standardisation des schémas de traitement au Burundi en 2004 et 2008. Cette approche a permis d'augmenter de façon importante l'accès aux traitements ARV au Burundi. Elle a permis également de faciliter à la fois l'adhésion au traitement par les malades, les formations du personnel et le suivi - évaluation.

Cette nouvelle version révisée garde les mêmes principes que ceux retenus en 2008, enrichis de l'expérience de ces dernières années de généralisation de traitement ARV au Burundi. Elle vise à maximiser la durabilité et l'efficacité des premières et secondes lignes de traitement ARV et à proposer une possibilité de 3<sup>ème</sup> ligne chez les patients en multi échecs thérapeutiques.

Les considérations suivantes sont tenues en compte dans la proposition des schémas révisés en 2008 :

- Adéquation de la formulation du médicament, notamment par l'existence d'une combinaison à dose fixe.
- Facile d'administration pour augmenter l'adhérence au traitement (une ou deux prises par jour).
- Avec peu de contraintes par rapport aux repas.
- Besoins en terme de suivi biologique, ARV avec peu d'effets secondaires (particulièrement ceux qui nécessitent un laboratoire pour diagnostic)
- Facilitant la gestion en cas de co-infections (tuberculose et hépatite B)
- Considérations spéciales chez les femmes ou les filles potentiellement ou enceintes
- Large accessibilité locale et internationale du produit
- Coût faible ou rapport coût – efficacité élevé

Il existe actuellement des possibilités plus nombreuses de choix de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. Le choix d'une option dépend de la réponse à un ensemble de questions :

- Quel est le meilleur régime thérapeutique de première ligne pour la population ?
- Quels sont les produits qui peuvent être très rapidement disponibles en cas de nécessité d'effectuer une substitution pour intolérance, toxicité ou dans des circonstances particulières comme la grossesse, la tuberculose ou la co-infection avec le virus de l'hépatite B ?
- Quelle molécule dans les INRT doit être préservée pour la deuxième ligne de traitement ?
- Quel est le meilleur régime thérapeutique de deuxième ligne tenant compte des schémas de deuxième ligne.

La réponse à ces trois questions permet déjà de restreindre le choix de cette première ligne de traitement. Ainsi, les choix suivant peuvent être retenus :

- Comme INNRT, choisir la NVP ou EFV. Les deux doivent être disponibles pour une substitution mutuelle en cas de toxicité ou dans l'indication de l'un d'entre eux en cas de grossesse ou de traitement anti tuberculeux.
- Comme INRT :
  - Faire un choix entre la 3TC et FTC. Il n'est pas nécessaire d'avoir les deux dans la mesure où ils ont une activité similaire.
  - Choisir un autre INRT en formulation combinée avec la 3TC ou FTC et une alternative pour la substitution.

- En pratique, la 3TC ou FTC est la molécule pivot de la combinaison. Un d'entre eux devant être associé à un analogue nucléosidique ou nucléotidique (AZT ou TDF). Le meilleur choix est AZT ou TDF combiné à la 3TC ou FTC. En pratique, AZT ou TDF. Le TDF doit être préféré par exemple à l'AZT en cas d'anémie.
- La didanosine et l'Abacavir sont recommandés pour faire partie de la deuxième ligne de traitement. Le TDF peut aussi être une molécule de deuxième ligne en cas d'utilisation de l'AZT en première ligne et inversement l'ART en cas d'utilisation du TDF en 1<sup>ère</sup> ligne.
- Enfin, un INNRT doit être associé (NVP ou EFV). L'EFV doit être préféré à la NVP en cas d'hépatotoxicité et la NVP à l'EFV chez la femme enceinte ou pouvant l'être.
- Un régime utilisant une association de 3 INRT peut être une autre alternative de traitement de première ligne dans certaines situations ; quand les INNRT donnent des complications et pour préserver les IP pour la seconde ligne de traitement, pe. femmes enceintes avec un taux de CD4 compris supérieur à 350 éléments/mm<sup>3</sup>, co-infection avec la tuberculose ou avec le virus de l'hépatite B, réactions sévères avec la NVP ou EFV. Dans ce cas, la combinaison recommandée est AZT + 3TC + TDF

*NB : Le Cotrimoxazole doit être maintenu au titre d'une chimioprophylaxie contre les infections opportunistes.*

## IV. SCHEMAS DE PREMIERE LIGNE.

### 4.1. Chez l'adulte et l'adolescent

Ainsi, la structure générale du schéma de première ligne doit comprendre 2 INRT et 1 INNRT. Les raisons en sont multiples ; l'expérience acquise montre que ce type de formulation est efficace, est généralement moins cher par rapport aux autres régimes thérapeutiques, est disponible sous formes génériques approuvées par l'OMS et ne nécessite pas la chaîne de froid. De plus, elle préserve les options futures de traitement de deuxième ligne et au-delà en n'utilisant ni les antiprotéases, ni les autres nouvelles classes thérapeutiques.

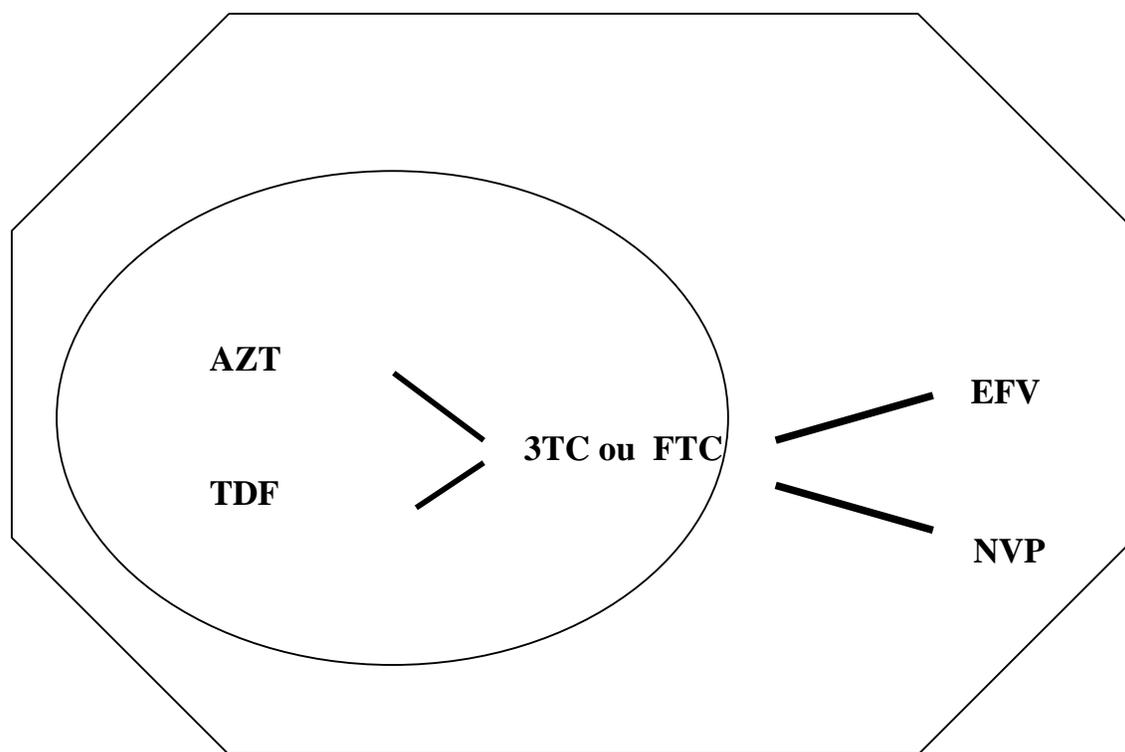
Cependant, ce choix comporte aussi des inconvénients ; l'association de produits ayant des demi-vies très différentes complique l'arrêt des molécules à demi-vie longue comme c'est le cas pour la NVP et l'EFV. Il en est aussi des résistances induites seulement par une seule mutation (3TC et INNRT) et l'existence de résistances croisées entre les INRT.

Compte tenu de tous ces éléments cités ci-haut, le choix retenu pour la 1<sup>ère</sup> ligne pour le Burundi est :

- ✚ AZT + 3TC + NVP
- ✚ TDF + FTC + EFV

La NVP peut être remplacée par l'EFV en cas de contre indication et inversement.

*Figure 1 : Stratégie recommandée pour la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement ARV chez l'adulte et l'adolescent.*



## 4.2. Chez le nourrisson et l'enfant

- Idéalement chez l'enfant, il est recommandé, comme chez l'adulte d'utiliser des présentations combinées aujourd'hui largement disponibles sous formes de gélules ou comprimés sécables et dispersibles qu'on dilue dans de l'eau ou dans du jus ou d'autres aliments.
- On adapte la posologie en fonction de la croissance pondérale

Tableau 6. Stratégie générale de mise sous TARV de première ligne chez l'enfant.

Situations	Première ligne de traitement
- Naïfs (non antérieurement exposés aux ARV).	NVP+ 2 INRT
- Exposés aux INNRT	LPV/r + 2 INRT
- Exposition aux ARV inconnue	NVP+ 2 INRT
2. Enfants âgés de 24 mois à 3 ans	NVP+ 2 INRT
3. Enfants âgés de 3 ans et plus	NVP+ 2 INRT ou de préférence, EFV+ 2 INRT
4. Autres situations	
- Anémie sévère	NVP+ 2 INRT (pas d'AZT)
- Tuberculose	EFV+ 2 INRT ou 3 INRT
- Hépatite B	TDF + 3TC+ INRT

Tableau 7. Schéma thérapeutique de première intention pour le Burundi

AZT / D4T*
+ 3TC
+ EFV ou NVP
La préférence est, chez l'enfant par rapport à l'adulte : AZT/3TC/NVP si moins de 3 ans AZT/3TC/EFV si plus de 3 ans

\* un avis d'expert peut être requis si les deux molécules devenaient simultanément inutilisables pour choisir une troisième alternative.

## V. CHOIX DE LA DEUXIEME LIGNE DE TRAITEMENT ARV EN CAS D'ECHEC THERAPEUTIQUE

Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne est proposé en cas d'échec thérapeutique à la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. Il doit comprendre au minimum 3 ARV dont un provient idéalement d'une nouvelle classe de traitement non encore utilisée pour le patient. L'élément essentiel de la 2<sup>ème</sup> ligne est l'introduction d'un IP. Pour maximiser l'efficacité de cet IP et assurer sa durabilité comme élément de suppression de la charge virale, il est recommandé d'utiliser un IP boosté par le RTV. Il n'y a pas de données suffisantes pour apprécier l'IP/r le mieux efficace dans ces conditions. Le LPV/r surtout dans sa nouvelle formulation thermo stable est intéressant car en plus de son efficacité, il ne nécessite pas de chaîne de froid. Cependant, l'ATZ/r, présente une meilleure facilité de prise (2 comprimés en prise unique par jour chez l'adulte), la forme comprimée du ritonavir est aussi thermostable et son coût est actuellement moins cher que celui du LPV/r.

La figure 2 montre la stratégie recommandée pour la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

*Tableau 8. Stratégie recommandée pour la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement ARV.*

Schéma thérapeutique de deuxième ligne pour le Burundi
AZT ou TDF
+
ABC/ddl
+
ATZ/r ou LPV/r

*Tableau 9 : Recommandations de changement pour la 2<sup>ème</sup> ligne chez l'adulte et l'adolescent*

1 <sup>ère</sup> ligne de traitement		Seconde ligne de traitement	
		INRT	IP
Stratégie standard	AZT + 3TC + NVP ou EFV	ABC + TDF	ATZ/r ou LPV/r
	TDF + FTC + NVP ou EFV	ABC + AZT ou ABC +ddl	

Il n'y a pas de données suffisantes pour indiquer l'IP/r le plus efficace. La nouvelle formulation de LPV/r thermostable ou l'ATZ/r semble de meilleurs choix compte tenu de leur facilité d'utilisation.

*Tableau 10 : Recommandations de changement pour la 2<sup>ème</sup> ligne chez le nourrisson et l'enfant*

Schéma thérapeutique de première intention	Schéma thérapeutique de deuxième intention
AZT	ABC
+	+
3TC	ddl
+	+
NVP ou EFV	LPV/r

## VI. CHOIX DE LA TROISIEME LIGNE DE TRAITEMENT ARV EN CAS D'ECHEC DE DEUXIEME LIGNE

Il n'y a pas encore de schéma de troisième ligne proposé. Tout changement pour une troisième ligne devrait être décidé par un comité d'experts à base d'un dossier patient. Une analyse de génotypage serait souhaitable.

Le choix des médicaments composant la 3<sup>ème</sup> ligne comprendrait un INNRT nouvelle génération, un anti intégrase et un IP/r nouvelle génération. En pratique l'étravirine, le raltégravir et le darunavire/ritonavir sont les molécules pouvant être utilisées. Le génotypage est intéressant d'autant plus qu'il permet souvent de « recycler » certaines molécules surtout des INRT pour la 3<sup>ème</sup> ligne.

## VII. PROCEDURES D'ADMINISTRATION, PRESENTATION ET POSOLOGIES

Pour tous les patients VIH positifs éligibles, il faut :

- S'assurer de l'absence de contre indications
- Mesurer le poids pour connaître la posologie,
- Compte tenu de l'utilisation de l'AZT, une NFS est nécessaire. En effet, en cas d'anémie (Hb  $\leq$  8 g/dl), l'AZT ne doit pas être prescrit.

### 5.1. Présentation et posologie des médicaments de 1<sup>ère</sup> ligne

- L'association AZT/3TC/NVP se présente sous forme de comprimés
  - AZT (300mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200mg)
  - La posologie chez l'adulte et l'adolescent est de :
    - Un comprimé toutes les 12 heures.
  - La posologie chez l'enfant est de :
    - Entre 30-60 kg : 1 comprimé le matin et le soir
    - En dessous de 30 kg : cfr posologies pédiatriques
- L'association TDF/FTC se présente sous forme de comprimés
  - TDF (300mg) + FTC (200 mg)
  - La posologie chez l'adulte et l'adolescent est de :
    - Un comprimé le matin de TDF + FTC et un comprimé le matin et le soir de NVP.
- L'association TDF/FTC/EFV se présente sous forme d'un comprimé de :
  - TDF (300mg) + FTC (200 mg) + EFV (600mg)
  - La posologie chez l'adulte et l'adolescent est de :
    - Un comprimé le soir au coucher.

### 5.2. Présentation et posologie des médicaments de 2<sup>ème</sup> ligne

- L'Abacavir (ABC) se présente sous forme de comprimé à 300mg et de solution buvable
  - La posologie chez l'adulte, l'adolescent ou l'enfant de plus de 30 kg est de :
    - Un comprimé toutes les 12 heures ou de 2 comprimés en prise unique par jour.
  - La posologie chez l'enfant est de :
    - Entre 21-30 kg : ½ comprimé le matin et 1 comprimé le soir
    - Entre 14-21 kg : ½ comprimé matin et soir
    - Moins de 14 kg et au dessus de 3 mois : solution buvable 8mg/kg deux fois par jour.

- Le didanosine (ddl) se présente sous forme de gélule de 125, 200, 250 et 400 mg.
  - La posologie chez l'adulte et l'adolescent est de :
    - Si plus de 60 kg : 1 gélule de 400 mg en prise unique à jeun ou 1 gélule de 200 mg toutes les 12 heures
    - Si moins de 60 kg : 1 gélule de 250 mg en prise unique à jeun ou 1 gélule de 125 mg toutes les 12 heures.
  - La posologie chez l'enfant de plus de 3 mois est de :
    - 240 mg/m<sup>2</sup> par jour
- L'association ATZ/r se présente sous forme d'un comprimé de :
  - Atazanavir en gélule de 150, 200 et 300 mg
  - La posologie chez l'adulte et l'adolescent est de :
    - Une gélule par jour associée à 1 comprimé de Ritonavir 1 fois par jour au cours d'un repas.
- L'association LPV/r se présente sous forme de
  - Comprimé de : LPV (200mg) + TRV (50 mg) et de LPV (100mg) + TRV (25 mg)
  - Solution buvable : LPV (80mg) + TRV (20 mg)
  - La posologie chez l'adulte et l'adolescent est de :
    - Deux comprimés matin et soir.
- L'association ATZ/r se présente sous forme d'un comprimé de :
  - Atazanavir en gélule de 150, 200 et 300 mg
  - La posologie chez l'adulte et l'adolescent est de :
    - Une gélule par jour associée à 1 comprimé de Ritonavir 1 fois par jour au cours d'un repas.

### 5.3. Présentation et posologie des médicaments de 3<sup>ème</sup> ligne

- L'Etravirine se présente sous forme de comprimé à 100mg
  - La posologie chez l'adulte, l'adolescent ou l'enfant de plus de 30 kg est de :
    - Deux comprimés toutes les 12 heures au cours d'un repas.
- Le Raltégravir se présente sous forme de gélule de 125, 200, 250 et 400 mg.
  - La posologie chez l'adulte et l'adolescent est de :
    - Si plus de 60 kg : 1 gélule de 400 mg en prise unique à jeun ou 1 gélule de 200 mg toutes les 12 heures
    - Si moins de 60 kg : 1 gélule de 250 mg en prise unique à jeun ou 1 gélule de 125 mg toutes les 12 heures.
- Le Darunavir se présente sous forme de comprimé de 300 mg.
  - La posologie chez l'adulte est de :
    - 2 comprimés de 300 mg deux fois par jour administrés avec 100 mg deux fois par jour et au cours d'un repas.

### 5.4. Introduction du schéma de première ligne

- **Chez l'adulte et l'adolescent**
  - Les 2 premières semaines :
    - AZT + 3TC + NVP 1 comprimé le matin
    - AZT + 3TC 1 comprimé le soir, 12 heures plus tard
  - Après les 2 premières semaines :
    - AZT + 3TC + NVP 1 comprimé le matin
    - AZT + 3TC + NVP 1 comprimé le soir
  - Pour l'association TDF/FTC/EFV :

- La pleine dose d'emblée : Un comprimé le soir au coucher
- **Chez l'enfant :**
  - AZT + 3TC pleine dose
  - +
  - NVP 4mg/kg/j en 1 prise les 14 premiers jours **puis**
    - < 8ans : 7mg/kg 2 X /jour
    - > 8 ans : 4 mg/kg 2 X /jour

## VIII. ADHERENCE AU TRAITEMENT ARV

L'adhérence au traitement ARV est un des principaux facteurs de succès thérapeutique sur le plan individuel et de succès des programmes de traitement ARV. Un taux d'adhérence supérieur ou égal à 95% s'accompagne d'une très bonne réponse thérapeutique à la fois clinique, immunologique et virologique.

Les autres facteurs d'adhérence au traitement sont liés à la facilité de la prise ; deux prises par jour, au mieux une seule prise par jour, peu de comprimés et sans contrainte par rapport à la prise alimentaire.

L'obtention d'un niveau élevé d'adhérence au traitement est étroitement liée à l'éducation pré thérapeutique, d'où l'importance des consultations d'observance avant de débiter le traitement ARV. La consultation d'observance doit donner des informations sur la maladie VIH, les signes cliniques, le bénéfice et les effets secondaires des ARV choisis et comment les médicaments doivent être pris.

Ces consultations d'observance doivent être renforcées pendant le traitement. Une attention particulière doit être portée aux enfants et adolescents.

## IX. RECOMMANDATIONS SUR L'EVALUATION INITIALE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.

L'évaluation clinique initiale comprend :

- La détermination du stade clinique de la maladie
- La détermination des conditions médicales ou physiologiques concomitantes (p.e tuberculose, VHC, VHB, maladies psychiatriques, grossesse)
- Le poids

L'évaluation biologique initiale comprend :

- La confirmation du statut sérologique au VIH
- La mesure du taux de CD4
- La mesure du taux d'hémoglobine si le traitement par AZT est envisagé
- Le dosage de l'urée et de la créatinine en cas d'utilisation du TDF.
- Un test de grossesse chez la femme en âge de procréer si le traitement par EFV est envisagé
- La recherche de la tuberculose et des autres infections opportunistes s'il y a une suspicion clinique
- Le dosage des transaminases en cas de co-infections VHB et VHC

Chez les patients qui viennent d'être mis sous ARV, le suivi recommandé est de MO, J15, M1, M3 et au-delà, tous les 3 mois s'il n'y a pas de problèmes. Le dosage de CD4 et de la CV est fait tous les 6 mois à partir du début de la mise sous traitement ARV.

## X. LA GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DES ARV

Les effets secondaires des ARV sont fréquents, peuvent être modérés, transitoires ou graves. Leur gravité va de très modérés à sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ils peuvent apparaître très tôt à l'induction du traitement ARV (dans les premières semaines ou mois) ou plus tard (au-delà de 6 mois de traitement). D'où l'importance de l'éducation du patient et du suivi. Les tableaux 11 et 12 montrent les effets secondaires les plus fréquents des ARV utilisés respectivement en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

*Tableau 11 : Les toxicités les plus fréquentes des ARV de première ligne*

Type de toxicité	Molécule incriminée
<b>Toxicités hématologiques</b>	AZT : Toxicité médullaire (anémie, neutropénie)
<b>Toxicité mitochondriale</b>	INRT ( AZT) : Acidose lactique, toxicité hépatique, pancréatite, lipodystrophie, neuropathie périphérique, myopathies
<b>Toxicité rénale</b>	TDF : atteinte tubulaire rénale
<b>Réactions allergiques</b>	INNRT (NVP)

*Tableau 12 : Les toxicités les plus fréquentes des ARV de deuxième ligne*

Type de toxicité	Molécule incriminée
<b>Neuropathies périphériques</b>	ddi
<b>Poussée de pancréatite aiguë</b>	ddi
<b>Réaction d'hypersensibilité</b>	ABC
<b>Toxicité rénale</b>	TDF
<b>Anomalies métaboliques</b>	IP : hyperlipidémie, accumulation de graisses, insulino résistance, diabète et ostéopénie

La décision de faire un traitement substitutif dépend de l'imputabilité de la toxicité à un produit donné et de la sévérité des signes de toxicité. Le tableau 13 donne les principes qui guident la gestion des toxicités aux ARV.

*Tableau 13 : Guide des principes de gestion de la toxicité aux ARV*

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. déterminer l'importance de la toxicité (grade)</li> <li>2. inventorier les traitements concomitants et évaluer si la toxicité est liée à un ARV ou un autre traitement ou à une autre cause</li> <li>3. considérer les autres maladies possibles car tout événement survenant en cours de traitement n'est pas forcément lié aux ARV</li> <li>4. gérer les effets secondaires en fonction de leur gravité : <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ grade 4 (sévère mettant en jeu le pronostic vital) : arrêt immédiat de tous les ARV, traiter les effets secondaires (symptomatiquement ou de façon spécifique) et réintroduire les ARV modifiés en fonction de la molécule en cause dans la toxicité quant le patient sera stabilisé</li> <li>✚ grade 3 (réaction sévère) : substituer l'ARV en cause sans arrêter les autres ARV</li> <li>✚ grade 2 (réaction modérée) : continuer les ARV aussi longtemps que possible. Si le patient ne répond pas au traitement symptomatique, envisager une substitution de la molécule en cause en continuant le traitement ARV.</li> <li>✚ Grade 1 (réaction mineure) : pas de changement de traitement</li> </ul> </li> <li>5. s'assurer de l'adhérence au traitement en cas de réaction mineure ou modérée</li> <li>6. si le traitement ARV est arrêté pour toxicité majeure, tous les ARV doivent être arrêtés jusqu'à la stabilisation du patient.</li> </ol>
---

L'annexe 4 donne la classification des toxicités les plus fréquentes des ARV en grades.

Le principe de substitution en cas de toxicité majeure d'un ARV est de la faire avec un ARV de la même classe n'ayant pas les mêmes toxicités (par exemple substituer l'AZT en cas d'anémie par TDF ou d4T, l'EFV en cas de toxicité du SNC ou en cas de grossesse par la NVP).

Le tableau 14 donne des recommandations pour la substitution pour une alternative de première ligne en cas de toxicité pour une molécule de première ligne.

*Tableau 14 : Recommandations pour la substitution de la première ligne de traitement ARV en cas de toxicité*

ARV	Toxicité souvent associée	Substitution proposée
AZT	Anémie sévère ou neutropénie	TDF ou d4T
	Intolérance gastro intestinale sévère	
	Acidose lactique	TDF
TDF	Toxicité rénale (atteinte tubulaire rénale)	AZT
EFV	Persistante et sévère toxicité du système nerveux central	NVP
	Tératogénicité potentielle (1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse et femme sans contraception efficace)	NVP
NVP	Hépatite	EFV ou TDF
	Réaction d'hypersensibilité	TDF
	Rash sévère (syndrome de Stevens-Johnson)	

La substitution de la NVP par l'EFV dans les réactions non sévères de grade 1 ou 2 soit rash et/ou hépatotoxicité est recommandée mais doit être accompagné d'un suivi régulier.

Ces traitements alternatifs de 1<sup>ère</sup> ligne sont indiqués en cas d'intolérance à l'une ou l'autre molécule composant l'association choisie en première ligne.

## **XI. ECHEC AU TRAITEMENT ARV ET CHANGEMENT POUR UNE AUTRE LIGNE DE TRAITEMENT**

Le changement pour la deuxième ou la troisième ligne de traitement est réalisé en cas d'échec au traitement ARV. L'évaluation de l'échec thérapeutique se fait à 3 niveaux : clinique par l'évaluation de la progression de la maladie en stades cliniques de l'OMS, immunologique par la mesure des CD4 et virologique par la mesure de la charge virale.

- L'échec clinique est défini par l'apparition de nouvelles infections classant stade 4 ou 3 de l'OMS après plus de 6 mois de traitement par ARV.  
Cependant, cette définition comporte ses limites en fonction des faibles possibilités de diagnostic des infections opportunistes dans les centres de prise en charge.
- L'échec immunologique est défini par une absence de remontée de CD4 après 6 mois de traitement, ou une baisse des CD4 en cours de traitement.  
Cependant, l'interprétation du taux de CD4 est parfois difficile chez les patients qui commencent le traitement ARV à un stade avancé de la maladie ; en effet, chez certains patients, le taux de CD4 ne remonte pas malgré une charge virale indétectable.

- L'échec virologique est défini par l'absence d'indéteçtabilité de la CV après 6 mois d'un premier traitement bien conduit ou une CV indéteçtable redevenant déteçtable en cours de traitement. Il serait souhaitable de développer le dosage de la CV car il permet de déteçter tôt l'échec thérapeutique. En effet, plus l'échec thérapeutique est déteçté tôt, moins il y aura d'accumulation de résistances et plus efficace sera le traitement de deuxième ligne. .

Ces échecs peuvent être isolés ou associés. Le tableau 15 précise les critères d'échec clinique, immunologique et virologique

*Tableau 15: Définition clinique, immunologique et virologique d'échec thérapeutique au régime de première ligne de traitement ARV chez l'adulte, l'adolescent VIH+ et l'enfant*

Type d'échec	Adulte et adolescent	Enfant
<b>Echec clinique</b>	Nouvelle ou récurrence d'une infection ou affection classant stade III ou IV	Nouvelle ou récurrence d'une infection ou affection classant stade III ou IV
<b>Echec immunologique Évalué au-delà de M6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chute du taux de CD4 en dessous de la valeur d'avant traitement, ou</li> <li>• Chute de plus de 50% par rapport à la valeur maximale de CD4 (si connue), atteinte en cours de traitement ou</li> <li>• Taux de CD4 persistant et restant inférieur à 100 éléments/mm<sup>3</sup></li> </ul>	Chute du taux de CD4 en dessous des valeurs suivantes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 200 éléments/mm<sup>3</sup> ou &lt; 10% chez l'enfant de 2-5 ans</li> <li>• &lt; 100 éléments/mm<sup>3</sup> chez l'enfant de plus de 5 ans</li> </ul>
<b>Echec virologique Évalué au-delà de M6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence d'indéteçtabilité de la CV après 6 mois d'un premier traitement bien conduit, ou</li> <li>• Une CV indéteçtable redevenant déteçtable en cours de traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistance d'une déteçtabilité de la CV au delà de 5000 copies/ml</li> </ul>

Une nouvelle infection opportuniste doit être différenciée du syndrome de reconstitution immunitaire qui peut se produire dans les trois premiers mois de la mise en place d'ARV. Ce dernier ne signifie pas un échec thérapeutique.

L'apparition d'une nouvelle infection ou affection classant stade 3 (pe. Tuberculose pulmonaire, infections bactériennes sévères) peut être un indicateur d'échec thérapeutique, d'où ici aussi l'intérêt du dosage de CD4 et surtout de la mesure de la CV dans ces conditions pour confirmer ou infirmer l'échec au traitement.

En cas d'échec identifié tel que défini ci-haut, il faut mettre le patient à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne s'il était en 1<sup>ère</sup> ligne et de 3<sup>ème</sup> ligne s'il était en 2<sup>ème</sup>. Les tableaux 16 et 17 indiquent les critères cliniques, immunologiques et virologiques qui guident pour le changement d'une ligne de traitement ARV à une autre chez l'adulte et l'adolescent et chez l'enfant.

*Tableau 16 : Critères cliniques, immunologiques et virologiques qui guident le choix pour une nouvelle ligne de traitement ARV chez l'adulte et l'adolescent.*

Critères d'échec thérapeutique	Stade 1 OMS	Stade 2 OMS	Stade 3 OMS	Stade 4 OMS
Echec immunologique (charge virale non disponible)	Pas de changement de régime Suivi clinique Répéter les CD4 3 mois plus tard	Pas de changement de régime Suivi clinique Répéter les CD4 3 mois plus tard	Envisager un changement pour la 2 <sup>ème</sup> ligne	Recommander de passer à la 2 <sup>ème</sup> ligne
Echec virologique	Recommander de passer à la 2 <sup>ème</sup> ligne	Recommander de passer à la 2 <sup>ème</sup> ligne	Recommander de passer à la 2 <sup>ème</sup> ligne	Recommander de passer à la 2 <sup>ème</sup> ligne

*Tableau 17 : Critères cliniques et immunologiques qui guident la décision de passage à une nouvelle ligne de traitement ARV chez l'enfant*

Apparition d'une manifestation clinique en fonction du stade clinique	Disponibilité des CD4	
	OUI	Non
<b>Stade 1 ou 2</b>	Envisager un changement pour la 2 <sup>ème</sup> ligne si à au moins 2 contrôles de CD4, les valeurs sont en dessous des seuils de traitement	Pas de changement de ligne
<b>Stade 3</b>	Envisager un changement pour la 2 <sup>ème</sup> ligne si les valeurs sont en dessous des seuils de traitement surtout si auparavant l'enfant avait une bonne immunité sous TARV bien conduit.	Envisager un changement pour la 2 <sup>ème</sup> ligne
<b>Stade 4</b>	Envisager un changement pour la 2 <sup>ème</sup> ligne si les valeurs CD4 sont en dessous des seuils de traitement surtout si auparavant l'enfant avait une bonne immunité sous TARV bien conduit.  Le changement de traitement n'est pas indiqué si les valeurs CD4 sont au dessus des seuils de traitement  Déterminer la charge virale régulièrement et surtout stade 3 et 4	Changement pour la 2 <sup>ème</sup> ligne recommandé

## XII. RECOMMANDATIONS RELATIVES A L'INFECTION VIH ET L'ALIMENTATION DES NOURRISSONS

On sait qu'en l'absence de toute intervention, la transmission du VIH par l'allaitement au sein survient dans 5 à 20 % des cas.

Pour éviter ce risque il est recommandé à toutes les mères séropositives **de renoncer à l'allaitement au sein quand l'alimentation de substitution est acceptable, praticable, financièrement abordable, sûre et durable.**

Concernant la mère séropositive pour laquelle **il n'est pas possible** que l'alimentation de substitution soit acceptable, praticable, financièrement abordable, sûre et durable pour elle et son enfant, il est actuellement démontré que l'allaitement au sein exclusif présente un risque de transmission du VIH **inférieur à l'allaitement mixte**. Par conséquent, il est recommandé :

- d'allaiter l'enfant **exclusivement au sein durant les six premiers mois** de la vie ;
- quand le nourrisson a six mois,
  - de poursuivre **l'allaitement au sein jusqu'à 12 mois**, accompagné d'aliments de complément ;
  - de continuer d'évaluer régulièrement l'état de santé de la mère et de son enfant.
  - de cesser complètement l'allaitement au sein, dès qu'il est possible de nourrir l'enfant de manière nutritionnellement appropriée et sûre sans lait maternel.
- De protéger l'allaitement maternel en continuant les ARV (trithérapie) chez la mère pendant toute la période d'allaitement maternel chez celle qui n'est pas encore en indication de traitement pour elle-même.

### XIII. SITUATIONS PARTICULIERES CHEZ LA FEMME ENCEINTE : PREVENTION DE LA TRANSMISSION DU VIH DE LA MERE A L'ENFANT (PTME)

#### ❖ Les temps essentiels de la PTME

- L'évaluation immunitaire de la femme enceinte : prophylaxie ou traitement ARV ?
- Le choix des ARV
- L'accouchement propre
- Le choix de l'allaitement
- Le diagnostic précoce de l'enfant en vue d'un traitement précoce

#### ❖ Evaluation immunitaire des femmes enceintes VIH +

Cette évaluation se fait à partir de deux types de données :

- cliniques : savoir déterminer le stade OMS (voir en annexe)
- immunologiques : Dosage des lymphocytes CD4

C'est à partir de ces deux données qu'on peut savoir si la femme a besoin d'une prophylaxie ou d'un traitement. Le Traitement ARV est indiqué pour traiter la mère et secondairement pour protéger l'enfant. Il est instauré à vie.

La prophylaxie ARV, quant à elle, est indiquée pour protéger uniquement l'enfant. Sa durée est déterminée.

*Tableau 18 : Les Indication de mise sous traitement ARV chez une femme enceinte:*

Stade OMS	CD4 non disponibles	CD4 disponibles
1	Ne pas traiter	Traiter si CD4 < 350
2	Ne pas traiter	
3	Traiter	Toujours traiter quel que soit le taux de CD4
4	Traiter	

- Chez les femmes enceintes dont le statut VIH est confirmé, il est recommandé de débiter un traitement pour leur propre santé chez toutes les femmes enceintes infectées par le VIH dont le nombre de CD4 est < 350 cellules/mm<sup>3</sup>, quel que soit le stade clinique de l'OMS ; et chez toutes les femmes enceintes infectées par le VIH dont le stade clinique de l'OMS est 3 ou 4, quel que soit le nombre de leurs CD4.
- Les femmes enceintes infectées par le VIH qui ont besoin de TAR pour leur propre santé doivent débiter le TAR quel que soit l'âge gestationnel et le continuer tout au long de la grossesse, de l'accouchement et par la suite.

## ❖ Le choix des ARV

### 1. Les femmes enceintes en indications de traitement pour leur propre santé

- Chez les femmes enceintes qui ont besoin de TAR pour leur propre santé, le schéma de TAR de première intention privilégié doit comprendre une base AZT+3TC :  
AZT + 3TC + NVP ou AZT + 3TC + EFV\*
- Les autres schémas possibles comprennent :  
TDF + 3TC (ou FTC) + NVP  
TDF + 3TC (ou FTC) + EFV.\*

Ces schémas sont identiques à ceux de la femme non enceinte.

\*Si l'EFV est utilisée, il faut la débiter à partir du second trimestre de la grossesse.

- Les nourrissons nés de femmes infectées par le VIH qui reçoivent un TAR pour leur propre santé doivent recevoir :
  - a. *pour les nourrissons allaités au sein* : NVP tous les jours à partir de la naissance et jusqu'à l'âge de 6 semaines !!!
  - b. *pour les nourrissons qui ne sont pas allaités au sein*: AZT ou NVP tous les jours à partir de la naissance et jusqu'à l'âge de 6 semaines

### 2. Les femmes enceintes sans indications de traitement pour elles-mêmes

- Toutes les femmes enceintes infectées par le VIH qui n'ont pas besoin de TAR pour leur propre santé ont besoin d'une stratégie efficace de **prophylaxie** par ARV efficace pour prévenir la transmission du VIH à leur enfant.
- La prophylaxie par ARV doit commencer **dès la 14<sup>ème</sup> semaine de grossesse** (deuxième trimestre) ou dès que possible par la suite chez les femmes qui se présentent tard au cours de la grossesse, au cours du travail ou au cours de l'accouchement.
- La prophylaxie par ARV consiste en une association de trois ARV donnée à la femme enceinte en commençant dès la 14<sup>ème</sup> semaine de grossesse et continuée jusqu'à une semaine après l'arrêt de toute exposition au lait maternel.

**Le schéma de première ligne au Burundi associe : AZT+3TC+EFV.**

- *Pour les nourrissons allaités au sein*, la prophylaxie par trois ARV donnée à la mère doit être associée à l'administration quotidienne au nourrisson de NVP à partir de la naissance et continuée jusqu'à l'âge de 6 semaines.
- *Pour les nourrissons qui ne sont pas allaités au sein*, la prophylaxie par trois ARV donnée à la mère doit être associée à l'administration quotidienne au nourrisson d'AZT ou de NVP à partir de la naissance et continuée jusqu'à l'âge de 6 semaines.
- *En pratique*
  - Lorsque la femme est vue tôt :
    - Appliquer une trithérapie à partir de la 14<sup>ème</sup> semaine : AZT/3TC/EFV jusqu'à une semaine après le sevrage.
    - Pour le nouveau-né, administrer
      - AZT : 4 mg / kg / 12 heures pendant 6 semaines ou
      - NVP à raison de 2 mg/kg pendant 6 semaines
  - Si la femme est vue tardivement, après 34SA ou au moment de l'accouchement
    - Démarrer les ARV associant AZT+3TC+NVP ou EFV et continuer la trithérapie pendant la période d'allaitement.
    - Pour le nouveau-né, administrer
      - AZT : 4 mg/Kg par 12 heures pendant 6 semaines
      - 3 TC : 4 mg/kg/12 heures pendant 6 semaines
      - NVP à raison de 2 mg/kg pendant 6 semaines

- Après l'accouchement,
  - o L'allaitement artificiel est souhaitable si possible
  - o Si l'allaitement artificiel est impossible, l'allaitement maternel devrait être exclusif pendant 6 mois et continuer le traitement ARV chez la mère jusqu'à la fin de l'allaitement.
  
- 3. **Femme enceinte avec un Test VIH Négatif en début de grossesse mais avec un partenaire VIH + : « Couple discordant ».** Répéter les tests de la femme enceinte tous les 3 mois jusqu'à l'accouchement. Cette situation est une indication de mise sous traitement ARV du partenaire séropositif en plus de la poursuite des autres mesures de prévention.
  
- 4. **Femmes sous ARV démarrant une grossesse :** L'idéal est de programmer la grossesse si possible, modifier le traitement avant la grossesse. Si la mère est déjà sous trithérapie, visiter les molécules et changer si il y a des contre indications surtout au premier trimestre de la grossesse (EFV-NVP), donner à l'enfant les ARV en prophylaxie post-exposition.
  
- ❖ **L'accouchement propre :** La Voie Basse est toujours préférée, mais il est nécessaire de le faire proprement :
  - désinfecter le vagin
  - raccourcir le délai entre la rupture des membranes et l'accouchement
  - limiter les gestes invasifs : éviter l'épisiotomie et les extractions instrumentales, ne pas traire le cordon, aspiration douce de l'enfant
  - lavage du nouveau-né avec une solution antiseptique : solution de Chlorhexidine diluée au 1/10<sup>ème</sup> pour un bain d'environ 1 à 2 minutes. D'autres solutions antiseptiques peuvent être utilisées.
  - nettoyer les yeux du nouveau-né avec du sérum physiologique avant d'instiller le collyre antibiotique
- ❖ **Indication de la Césarienne :** Lorsque la CV (faite vers 33 semaines) est > 10.000 copies (ou détectable) en fin de grossesse. De même quand le traitement ou la prophylaxie ARV a été débuté tardivement (après 34SA). Il s'agit d'une césarienne programmée :
  - à 38 semaines
  - Avant tout début de travail
  - En dehors de toute rupture des membranes

## **XIV SITUATIONS PARTICULIERES CHEZ LA FEMME ENCEINTE OU POUVANT ETRE ENCEINTE**

Chez la femme enceinte ou pouvant être potentiellement enceinte, en plus des considérations générales par rapport aux traitements ARV, la prescription doit aussi tenir compte de la toxicité additionnelle chez la femme enceinte et chez l'enfant in utero et tout particulièrement pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et pendant l'allaitement maternel.

La base du schéma de première ligne comprend la NVP associée à 2 INRT. L'EFV est contre indiqué chez la femme enceinte ou celle n'ayant pas une contraception efficace à cause de sa grande toxicité potentielle au niveau du système nerveux central chez l'enfant au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de vie.

### **Initiation du traitement ARV chez une femme enceinte**

Les indications de mise sous ARV en indication de traitement pour la femme enceinte sont identiques à celles de l'adulte.

Cependant, si elle est vue au début du premier trimestre de grossesse, il est souhaitable que les ARV soient débutés après le 1<sup>er</sup> trimestre sauf s'il y a urgence de mise sous traitement.

En l'absence d'indication propre de traitement de la femme enceinte, il faut seulement assurer le protocole de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant et le prolonger pendant la période d'allaitement.

### **Le choix de la première ligne de traitement chez la femme enceinte ou pouvant l'être**

De façon générale, il existe peu d'informations concernant l'innocuité des ARV chez la femme enceinte et l'enfant. Ainsi, le choix des ARV doit tenir compte d'un ensemble de facteurs :

- ✚ Les traitements recommandés de façon générale
- ✚ Quels sont les effets secondaires de ces traitements chez la femme enceinte et l'enfant exposé in utero à court et long terme, incluant la toxicité et la tératogénicité ?
- ✚ Quelle est son efficacité dans la PTME ?

Les INRT pour lesquels il existe une grande expérience chez la femme enceinte est l'AZT et la 3TC. Ils doivent être préférés aux autres en dehors de contre indications propres à chacun d'eux.

Quelques données existantes concernant le TDF indiquent qu'il peut entraîner une faible densification osseuse en cas d'exposition chez l'enfant in utero. Ainsi, le TDF ne devrait pas être utilisé chez la femme enceinte s'il existe d'autres alternatives thérapeutiques.

Chez une femme qui était déjà sous TDF et qui tombe enceinte, ce dernier peut être remplacé par l'AZT. Cependant, si elle était sous TDF pour des raisons de toxicité ou de résistance aux autres INRT, l'évaluation du risque bénéfice autorise de le continuer.

Pour le choix d'un INNRT, la NVP est le premier choix compte tenu de la grande expérience acquise avec elle et de son efficacité dans la prévention de la transmission du VIH à l'enfant. Cependant, les effets toxiques de la NVP (hépatotoxicité et rash cutané) sont beaucoup plus fréquents chez la femme que chez l'homme et surtout si le taux de CD4 est supérieur à 350/mm<sup>3</sup>.

Si le taux de CD4 est inférieur à 350 éléments/mm<sup>3</sup>, le premier schéma proposé chez une femme naïve de traitement est :

✚ **AZT + 3TC + NVP**

Si le taux de CD4 est compris entre 250 et 350 éléments/mm<sup>3</sup>, ce traitement doit être

associé à un suivi très rapproché au cours des 12 premières semaines car les effets secondaires surtout de la NVP sont fréquents à l'induction du traitement

Si le taux de CD4 est supérieur à 350 éléments/mm<sup>3</sup> :

🚦 **AZT + 3TC + EFV**, ce traitement est à commencer après le premier trimestre (14SA).

Si une femme sous EFV tombe enceinte, si elle est vue au cours du premier trimestre, l'EFV est remplacé par un autre ARV.

### **Choix d'un IP pour la deuxième ligne de traitement en cas de grossesse**

Les IP les mieux documentés en terme d'innocuité et d'efficacité chez la femme enceinte sont le SQV/r et LPV/r.

### **L'impact d'une exposition antérieure aux ARV pour PTME**

Les mutations s'observent particulièrement avec les molécules où une seule mutation peut entraîner une résistance. Il s'agit ici particulièrement de la NVP utilisée en monothérapie et en dose unique et de la 3TC. La résistance à la NVP est croisée avec les autres INRT. Ce risque est important si la charge virale est très élevée et les CD4 bas.

Le taux de ces mutations et résistances diminue avec le temps. Les données existantes montrent que six mois plus tard, l'impact de ces mutations sur l'efficacité des schémas de traitement initiés après est faible.

Ainsi, si un traitement ARV est démarré dans les 6 mois après une PTME, il est préférable de proposer comme schéma ARV une association de 3 INRT (p.e AZT + 3 TC + LPV/r).

Si le traitement est démarré plus de 6 mois après, il est fait sans tenir compte de cette exposition antérieure : 2 INRT + INNRT.

### **Chez les femmes allaitantes**

L'allaitement maternel a un impact important en terme de réduction de la mortalité infantile. Cependant, l'allaitement maternel constitue une source importante de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Les alternatives fiables à l'allaitement maternel ne sont pas facilement accessibles. En plus des recommandations nationales sur la PTME, une mise sous traitement rapide en cas d'indication maternelle de traitement ARV est fortement recommandée à la fois pour pouvoir continuer l'allaitement maternel en réduisant la transmission du VIH.

## **XV. SITUATIONS PARTICULIERES EN CAS D'EXPOSITION ACCIDENTELLE (personnel de soins, viols, ...).**

Evaluer le risque en fonction de la nature de l'exposition et du statut connu ou supposé de la personne source. Si risque possible, démarrer le traitement anti rétroviral en urgence dans les minutes ou heures qui suivent et de toute façon avant la 72<sup>ème</sup> heure jusqu'à la confirmation d'une sérologie négative pour le VIH de la personne source.

- AZT/3TC/LPV/r pendant un mois si risque
- Si personne source sous ARV est supposé en échec de traitement, choisir une trithérapie qui exclu les molécules pris par la personne source.

## XVI. SITUATIONS PARTICULIERES EN CAS DE COINFECTION VIH/TB

La tuberculose est une infection opportuniste fréquente dans les pays en développement et particulièrement aussi au Burundi. Elle est une porte importante d'entrée fréquente dans la prise en charge des PVVHs.

Les ARV sont recommandés chez les PVVHs ayant une TB quelque soit sa localisation, le stade clinique de la maladie et le taux de CD4.

Le traitement ARV chez des patients tuberculeux pose des problèmes particuliers : interférence de la rifampicine avec tous les INNRT et les IP, augmentation des toxicités croisées des médicaments, augmentation du nombre de comprimés à prendre et son impact sur d'adhérence au traitement et l'apparition du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) à l'induction de traitement ARV.

Les taux plasmatiques des INNRT sont réduits en présence de la rifampicine. L'EFV est plus facile à utiliser dans ce contexte. Dans ce cas, la dose d'EFV est augmentée de 600 à 800 mg/j chez les patients ayant 60 kg et plus, ceux ayant moins de 60 kg gardent une dose de 600 mg/j. Cependant, l'EFV est contre indiquée chez la femme enceinte et chez celle susceptible de l'être.

En cas de contre indication à l'EFV, la NVP peut être une alternative. Cependant, elle comporte un risque élevé d'effets secondaires entre autre d'hépatotoxicité grave surtout si le taux de CD4 est supérieur à 250 éléments/mm<sup>3</sup>.

L'autre alternative est une association de 3 INRT. L'association de deux types de régimes associant 3 INRT (AZT + 3TC + TDF ou ABC) peuvent être utilisés avec la rifampicine. Ce régime est particulièrement proposé chez les patients ayant un taux de CD4 élevé (CD4 > 250) ou le risque de toxicité avec la NVP est élevé et chez ceux en indication particulière (co-infection VIH/VHB) et chez la femme enceinte.

Chez la femme enceinte ayant une TB, l'association AZT/3TC/ABC est recommandée, elle est bien tolérée et n'interagit pas avec la rifampicine. Au-delà du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, l'EFV peut être utilisé. L'introduction de la NVP est proposée à la fin du traitement anti TB en substitution à l'ABC.

Chez les patients en deuxième ligne de traitement comportant un IP, la rifampicine diminue les concentrations plasmatiques des IP. La rifabutine a moins d'interférence mais il n'est pas disponible au niveau du programme. Il est recommandé dans ces conditions de garder le même schéma de traitement de la tuberculose incluant la rifampicine mais d'augmenter les doses des IP. Ceux qui étaient sous LPV/r (400/100) deux fois par jour doublent la dose (800/200) deux fois par jour.

### **Syndrome de reconstitution immunitaire chez les patients sous traitement anti TB qui débutent un traitement ARV.**

Le syndrome de reconstitution immunitaire apparaît généralement dans les 3 premiers mois de traitement ARV. Elle apparaît surtout en début aussi de traitement anti TB d'autant plus fréquemment que l'immunodépression est avancée. Il ne nécessite aucun traitement particulier sauf dans les formes sévères avec compression trachéale par des adénopathies où une corticothérapie doit être proposée. Le traitement ARV doit être continué.

Chez les patients antérieurement sous ARV et qui développent une TB le tableau 14 montre les recommandations proposées dans ce cas.

*Tableau 21 : Recommandations de traitement ARV chez les patients qui développent une TB au cours du traitement ARV.*

Première ligne ou seconde ligne de traitement ARV	Traitement ARV au moment de la survenue de la TB	Les options
Première ligne	2 INRTs + EFV	Continuer 2 INRTs + EFV
	2 INRTs + NVP	- Substituer la NVP par EFV ou - Continuer avec 2 INRTs + NVP si femme enceinte au-delà 2 <sup>ème</sup> trimestre
Deuxième ligne	2 INRTs + IP	Substituer avec ou continuer un régime contenant LPV/r mais doubler la dose d'IP

## **XVII. CONSIDERATIONS PARTICULIERES EN CAS DE COINFECTION HEPATITE B ET C**

La prévalence de l'hépatite B est élevée au Burundi, elle est de 5% dans la population adulte et celle de l'hépatite C est de 8% également chez l'adulte. La coinfection VIH/VHB modifie l'histoire naturelle de l'hépatite B avec une évolution plus rapide vers la cirrhose. Par contre, l'impact réciproque de la coinfection VHB/VIH est moins clair.

### **Infection par le VHB**

Il existe tout un ensemble de molécules efficaces contre le VHB dont 3 d'entre eux sont également actifs contre le VIH [3TC, FTC et TDF]. La 3TC et FTC ont les mêmes activités anti VHB, ils sont donc interchangeables et ne peuvent pas être associés ensemble.

L'efficacité de la 3TC est limitée en cas de coinfection VIH à cause de l'apparition des résistances. La FTC a le même comportement que la 3TC par rapport à la résistance en monothérapie.

Par contre, le TDF semble plus actif contre le VHB par rapport à la 3TC et à la FTC. Dans tous les cas, une bithérapie 3TC ou FTC et TDF est plus efficace et induit moins de résistances.

La recommandation en cas de coinfection VIH/VHB en indication de traitement pour le VIH et le VHB est d'initier une trithérapie associant la 3TC [150 mg en 2 prises par jour ou 300 mg en prise unique] ou le FTC [200 mg en prise unique] au TDF et un INNRT. Le plus recommandé parmi les INNRT étant l'EFV car moins hépatotoxique. La NVP n'est pas recommandée dans cette situation.

Il est par ailleurs difficile au Burundi où la prévalence de l'hépatite B est élevée, de savoir qui est en indication de traitement anti VHB si l'Ag HBs est positif. La recommandation serait chez les patients VIH positifs ayant un Ag HBs positif, de proposer un traitement de première ligne qui serait **3TC ou FTC + TDF + EFV**.

En cas d'échec de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne incluant 3TC ou FTC chez les patients co-infectés VIH-VHB, il est recommandé de garder la bithérapie anti VHB et d'ajouter les deux autres médicaments de la 2<sup>ème</sup> ligne, en pratique : **3TC ou FTC + TDF + AZT + LPV/r**.

### **Infection par le VHC**

Les traitements disponibles contre le VHC restent encore très peu disponibles au Burundi et sont d'utilisation complexe.

Les recommandations en cas de coinfection VIH/VHC sont les mêmes que chez les patients en mono infection VIH. Cependant, le suivi doit être plus attentif surtout en ce qui concerne les médicaments potentiellement hépatotoxiques et les interactions entre certains ARV et les anti VHC.

Pour le schéma de première ligne, l'EFV doit être préféré à la NVP. Si cette dernière est utilisée, la surveillance des transaminases doit être régulière. Cependant, si le taux des transaminases [ALT] est supérieur à 4 fois la normale, la NVP ne doit pas être utilisée.

## XVIII BIBLIOGRAPHIE

1. *Réseau Africain pour les soins aux enfants affectés par le SIDA (ANECCA)*. Manuel sur le SIDA pédiatrique en Afrique. 2006
- 2.
3. **Violari, A., et al.** Antiretroviral therapy initiated before 12 weeks of age reduces early mortality in young hiv-infected infants: Evidence from the children with hiv early antiretroviral therapy (cher) study. in 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2007. Sydney, Australia.
4. **OMS**. Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant : Cours complémentaire sur VIH/SIDA. Genève, Suisse 2008
5. *Report of the WHO Technical Reference Group, 10-11 April 2008*
6. **OMS**. Médicaments antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez l'enfant. Genève, Suisse 2009
7. **OMS**. HIV and infant feeding Revised Principles and Recommendations Rapid Advice. Genève, Suisse 2009
8. **OMS**. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public approach. 2010 revision\*ONUSIDA : Situation de l'épidémie mondiale de VIH. Rapport sur l'épidémie mondiale SIDA 2008.
9. **ONUSIDA**, global AIDS epidemic update, november 2009.
10. **CEFORMI/IMEA**. Enquête combinée de la surveillance des comportements face au VIH/SIDA et d'estimation de la séroprévalence du VIH/SIDA au Burundi. Bujumbura, Octobre 2008.
11. **Pr Serge Paul, Pr Pierre Marie Girard et al.** Mémento Thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique 2009, 2<sup>ème</sup> édition
12. **OMS** : Nouvelles recommandations. Prévenir la transmission mère-enfant du VIH, Décembre 2009
13. **CNR** : Les schémas de traitement par les ARV au BURUNDI, Bujumbura, Mai 2008.

## XIX. LES ANNEXES

### Annexe 1 : Classification de l'infection et la maladie VIH chez l'adulte et l'adolescent

<i>Classification de l'infection et la maladie VIH chez l'adulte et l'adolescent (Stades de l'OMS)</i>
<p><b>Stade clinique I :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Asymptomatique</li> <li>✚ Lymphadénopathie généralisée</li> </ul>
<p><b>Stade clinique II :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Perte de poids modérée et inexpliquée, &lt; 10% du poids corporel</li> <li>✚ Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermatose séborrhéique, prurigo, infections fongiques de l'ongle, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire)</li> <li>✚ Zona dans les 5 dernières années</li> <li>✚ Infections des voies respiratoires supérieures récurrentes (sinusite, otite moyenne, pharyngite)</li> </ul>
<p><b>Stade clinique III :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Perte de poids sévère et inexpliquée, &gt; 10 % du poids corporel</li> <li>✚ Diarrhée chronique inexpliquée, &gt; 1 mois</li> <li>✚ Fièvre prolongée non expliquée (intermittente ou constante), &gt; 1 mois</li> <li>✚ Candidose buccale persistante (muguet)</li> <li>✚ Leucoplasie chevelue de la cavité buccale</li> <li>✚ Tuberculose pulmonaire (récurrente)</li> <li>✚ Infections bactériennes graves (pneumonie, pyomyosites, infection osseuse ou articulaire, méningite, septicémie, infection pelvienne sévère)</li> <li>✚ Ulcérations aiguës nécrotiques à type de stomatite, gingivite ou périodontite</li> <li>✚ Anémie inexpliquée (moins de 8g/dl), neutropénie (moins de 5.000/mm<sup>3</sup>) et ou thrombopénie (moins de 50.000/mm<sup>3</sup>)</li> </ul>
<p><b>Stade clinique IV :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Syndrome cachectique dû au VIH</li> <li>✚ Pneumopathie pneumocystis carinii</li> <li>✚ Toxoplasmose cérébrale</li> <li>✚ Cryptosporidiose avec diarrhée &gt; 1 mois</li> <li>✚ Cryptococcose, extra pulmonaire</li> <li>✚ Maladie cytomégalovirus d'un organe autre que foie, rate ou nodule lymphatique (ex: rétinite)</li> <li>✚ Infection au virus Herpes simplex, mucocutanée (&gt; 1 mois) ou viscérale</li> <li>✚ Leucoencéphalopathie multifocale progressive</li> <li>✚ Toute mycose endémique disséminée</li> <li>✚ Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches</li> <li>✚ Mycobactériose atypique, disséminée ou pulmonaire</li> <li>✚ Septicémie à salmonelle non-typhoïdique</li> <li>✚ Tuberculose extra pulmonaire</li> <li>✚ Lymphome</li> <li>✚ Sarcome de Kaposi</li> <li>✚ Encéphalopathie VIH</li> </ul>

## Annexe 2 : Classification de la maladie à VIH/SIDA de l'enfant OMS 2006

### Stade clinique 1

- Asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée (LPGL)
- Hépatosplénomégalie

### Stade clinique 2

- Éruptions de papules prurigineuses
- Dermite séborrhéique
- Mycoses des ongles
- Chéilite angulaire
- Érythème gingival linéaire
- VPH ou molluscum contagiosum étendus (> 5 % de la surface corporelle/faciale)
- Ulcérations buccales récurrentes (> 2 épisodes/6 mois)
- Parotidomégalie
- Herpès zooster (> 1 épisode/12 mois)
- Infection récurrente ou chronique des voies respiratoires supérieures (IVRS) : Otite moyenne, otorrhée, sinusite (> 2 épisodes/6 mois)

### Stade clinique 3

- Malnutrition modérée *inexpliquée* (score -2 SD ou score Z) ne répondant pas à une thérapie standard
- Diarrhée persistante *inexpliquée* (> 14 jours)
- Fièvre persistante *inexpliquée* (intermittente ou constante, > 1 mois)
- Candidose orale (en dehors de la période néonatale)
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Tuberculose pulmonaire
- Pneumonie sévère ou récurrente, présumée bactérienne (> 2 épisodes/12 mois)
- Gingivite ulcéro-nécrotique/parodontite aiguë
- Pneumopathie lymphoïde interstitielle (PIL)
- *Épisodes inexpliqués* d'anémie (< 8 gm/dl), de neutropénie (< 1 000/mm<sup>3</sup>) ou de thrombopénie (< 30 000/mm<sup>3</sup>) pendant > 1 mois
- Myocardiopathie liée au VIH
- Néphropathie liée au VIH

### Stade clinique 4 Nourrisson symptomatique de < 18 mois\*, positif pour les anticorps anti-VIH•

Deux ou plusieurs des critères listés ci-dessous :

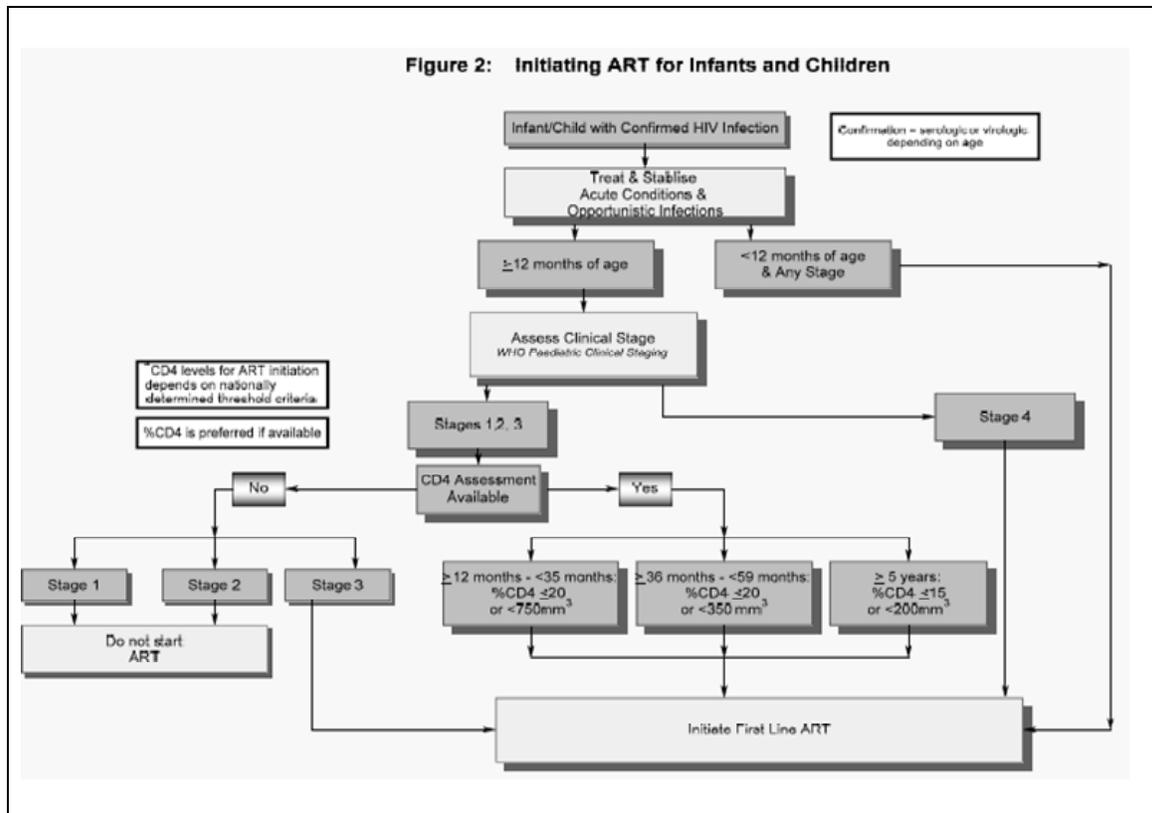
- Candidose orale / érythème buccal
- Pneumonie sévère
- Développement insuffisant
- Sepsis sévère
- Un diagnostic présomptif du stade clinique 4 de la maladie chez des nourrissons < 18 mois positifs pour les anticorps anti-VIH, nécessite une confirmation par des tests virologiques de dépistage du VIH, autant que possible, ou par les tests anticorps après l'âge de 18 mois.

### Stade clinique 4 (à tout âge)

- Sévère amaigrissement ou malnutrition sévère *inexpliqués* (score -2 SD ou score Z) ne répondant pas à une thérapie standard
- Pneumonie à pneumocystis• Infections bactériennes sévères récurrentes (> 2 épisodes/12 mois, à l'exception de la pneumonie)
- Herpès orolabial ou cutané dû à HSV
- Tuberculose extrapulmonaire
- Sarcome de Kaposi
- Candidose œsophagienne
- Toxoplasmose du SNC
- Méningite cryptococcique
- Toute mycose endémique, disséminée

- Cryptosporidiose ou isosporose (avec diarrhée > 1 mois)
- Une infection à CMV d'autres organes que le foie, la rate, les ganglions lymphatiques (et apparition à > 1 mois)
- Maladie mycobactérienne disséminée autre que la tuberculose
- Candida de la trachée, des bronches ou des poumons
- Fistule vésico-rectale acquise
- Lymphome cérébral ou lymphome B non Hodgkinien
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
- Encéphalopathie à VIH

### Annexe 3. Algorithme de mise en route du TARV chez l'enfant



#### *Annexe 4. Monitoring et suivi chez l'enfant sous TARV*

##### **Monitoring clinique**

Le rythme des visites pour le suivi clinique est le suivant.

- J15 après le début du traitement. Lors de ce rendez-vous, il faut s'assurer que les médicaments sont correctement administrés et conservés.
- M1, M2, M3 : les visites s'intéressent à l'évolution clinique de l'enfant et aux effets secondaires des médicaments.
- Après le 3<sup>ème</sup> mois, si l'enfant est observant au traitement et cliniquement stable, il est revu tous les 3 mois pour :
  - Evaluer la croissance physique (poids, taille et périmètre crânien).
  - Faire l'examen physique de l'enfant.
  - Identifier les problèmes médicaux aigus, y compris les problèmes cutanés, dentaires et les complications spécifiques du VIH sur différents organes.
  - Traiter les infections intercurrentes, si elles existent.
  - Vérifier et réajuster les doses des médicaments.
  - Surveiller l'état neurologique à des intervalles de 12 mois.
  - Approvisionner les familles en médicaments tous les mois, même si les intervalles entre les rendez-vous de suivi sont plus longs.

##### **Monitoring biologique**

Le schéma du suivi biologique est le suivant.

- Répéter la NFS et le dosage de l'ALAT après 1 mois de traitement ; en cas de résultats normaux, refaire ces tests à des intervalles de 6 mois.
- Répéter la numération et le pourcentage des lymphocytes CD4 ainsi que la charge virale (si disponible) tous les 6 mois.
- Si les inhibiteurs de la protéase sont utilisés, faire l'analyse des profils lipidiques à jeun (cholestérol et triglycérides) lors de la visite initiale, puis annuellement.

##### **Monitoring de l'adhésion thérapeutique**

- Une adhésion au régime thérapeutique de plus de 95 % garantit une bonne réponse virologique et prévient l'émergence d'une résistance virale.
  - *Chez un enfant prenant les médicaments deux fois par jour, l'omission de plus d'une dose en 10 jours signifie une adhésion thérapeutique < 95 %, ou sous-optimale.*
- De bonnes relations entre les prestataires de soins (conseillers, infirmier(e)s, médecins, etc.) et la personne qui s'occupe des soins de l'enfant permettront d'optimiser l'adhésion thérapeutique.
- Dans le cas idéal, le même prestataire de soins devra continuer à traiter l'enfant, ce qui lui permettra d'établir des relations à long terme avec la famille.
- Une éducation thérapeutique et un soutien au cours de chaque visite clinique pourront améliorer et préserver une bonne adhésion au traitement. Il est possible de surveiller l'adhésion thérapeutique par l'usage de cartes de rendez-vous, par des contrôles de la médication et autres mesures ayant fait leurs preuves.

## Annexe 5 : Posologie des antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent

<b>Posologie des antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent,</b>	
<b>Famille thérapeutique/ Médicaments</b>	<b>Posologie</b>
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>	
Abacavir (ABC)	300 mg, deux fois par jour ou 600 mg en prise unique
Didanosine (ddl)	400 mg, une fois par jour si > 60 kg 250 mg, une fois par jour si < 60 kg (250 mg, une fois par jour si administré avec le TDF)
Lamivudine (3TC)	150 mg, deux fois par jour ou 300 mg, une fois par jour
Stavudine (d4T)	40 mg, deux fois par jour si > 60 kg 30 mg, deux fois par jour si < 60 kg
Zidovudine (AZT)	250-300 mg, deux fois par jour
Emtricitabine (FTC)	200 mg en prise unique par jour
<b>Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse</b>	
Ténofovir (TDF)	300 mg, une fois par jour
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>	
Efavirenz (EFZ)	600 mg, une fois par jour
Névirapine (NVP)	200 mg, une fois par jour pendant 14 jours, puis 200 mg, deux fois par jour
Etravirine	100 mg, 200 mg deux fois par jour après un repas
<b>Inhibiteurs de protéase</b>	
Indinavir/ritonavir (IDV/r)	800 mg/100, deux fois par jour
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Tablettes (formulation termo résistante) LPV 200 mg/RTV 50 mg - 2 tablettes 2 fois par jour
Saquinavir/ritonavir (SQV/r)	1000 mg/100, deux fois par jour ou 1600 mg/100, une fois par jour
Atazanavir/ritonavir (ATZ/r)	300 mg + 100 mg une fois par jour
Darunavir/ritonavir	300 mg, 600/100 mg deux fois par jour
<i>Associations fixes d'antirétroviraux disponibles pour utilisation chez l'adulte et l'adolescent contaminés par le VIH+</i>	
<b>Associations fixes à trois médicaments</b>	<i>d4T (40 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)</i>
	<i>d4T (30 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)</i>
	<i>AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) + ABC (300 mg)</i>
	<i>AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)</i>
	<i>TDF (300 mg) + FTC (200 mg) + EFV (600 mg)</i>
<b>Associations fixes à deux médicaments</b>	<i>d4T (30 mg) + 3TC (150 mg)</i>
	<i>d4T (40 mg) + 3TC (150 mg)</i>
	<i>AZT (300 mg) + 3TC (150 mg)</i>

	<i>ABC (300mg) + 3TC (300 mg)</i>
	<i>TDF (300 mg) + FTC (200 mg)</i>
	<i>LPV (200 mg) + RTV (50 mg)</i>

*Annexe 6 : Posologie des antirétroviraux chez l'enfant*

<b>Analogues nucléosidiques</b>	<b>présentation</b>	<b>posologie</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Commentaires</b>
Zidovudine (ZDV)	Suspension de 10 mg/ml Capsules de 100 mg, 250 mg Comprimés de 300 mg	180 mg/m <sup>2</sup> 2X/J Ou 90 à 180 mg/m <sup>2</sup> 3x/jour Posologie en période néonatale : 2 mg/kg quatre fois par jour	Neutropénie, anémie, céphalée ; myopathie, acidose lactique (rare)	Peut être pris avec les repas Conservez à température ambiante
Lamuvudine (3TC)	Suspension de 10 mg/ml Comprimés de 150 mg	4 mg/kg 2X/J Posologie en période néonatale : 2 mg/kg BID	Céphalée, douleurs abdominales, fatigue, pancréatite, neuropathie périphérique ; neutropénie, ↑ exploration fonctionnelle hépatique, acidose lactique (rare)	Peut être pris avec les repas Conservez à température ambiante
Stavudine (D4T)	Suspension d'un mg /ml Capsules de 20 mg, 30 mg, 40 mg	1 mg/kg 2X/J	Céphalée, désordres gastro-intestinaux, érythème ; neuropathie périphérique, ↑ exploration fonctionnelle hépatique, pancréatite, acidose lactique	Peut être pris avec les repas Gardez la suspension au réfrigérateur
Abacavir	Suspension de 20 mg/ml Comprimés de 300 mg	8 mg/kg deux fois	Hypersensibilité et érythème (5 %), fièvre, malaise, mucosité, pancréatite, acidose lactique	Peut être pris avec les repas Conservez à température ambiante
Didanosine (DDI)	Suspension de 10 mg/ml Comprimés de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg	90 à 120 mg/m <sup>2</sup> 2X/J	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées ; neuropathie périphérique, pancréatite, acidose lactique, ↑ exploration fonctionnelle hépatique	Donnez à jeun Gardez la suspension au réfrigérateur
<b>Inhibiteurs non nucleosidique de RT es</b>	<b>présentation</b>	<b>posologie</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Commentaires</b>
Nevirapine (NVP)	Sirop de 30 mg/ml Gélules de 50, 100,200, 600 Mg	Démarrez avec 120 mg/m <sup>2</sup> une fois par jour, pendant 14 j Dès J15 dose complète (120 à 200 mg/m <sup>2</sup> ) toutes les 12 h (200 mg au maximum toutes les 12 heures)	Érythèmes, syndrome de Stevens Johnson, ↑ exploration fonctionnelle hépatique ; hypersensibilité et hépatite	Peut être pris avec les repas Conservez à température ambiante <i>Surveillance de la toxicité hépatique</i>

Efavirenz (EFV)	Suspension de 10 mg/ml Cp à 200	Dose unique/ J : 10 à 15 kg : 200 mg 15 à 20 kg : 250 mg 20 à 25 kg : 300 mg 25 à 32,5 kg : 350 mg 32,5 à 40 kg : 400 mg > 40 kg : 600 mg	Érythème (léger), somnolence, rêves anormaux, insomnie, confusion, hallucinations, euphorie, amnésie, agitation, pensées anormales	Peut être pris avec les repas Prise le soir Conservez à température ambiante Aucune donnée pharmacocinétique < 10 kg et < 3 ans
-----------------	------------------------------------	---	--	--

Inhibiteurs de Protéase	présentation	posologie	Effets indésirables	Commentaires
Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	Suspension de 80 mg LPV et de 20 mg RTV par ml Capsules de 133,3 mg LPV et de 33,3 mg RTV	230 mg/m <sup>2</sup> LPV/57,5mg/m <sup>2</sup> RTV jusqu'à 2X/J maximum de 400 mg LPV/ 100 mg RTV 2X/J  Augmentation de la dose avec NVP ou EFV en co-administration 2X/J	Intolérance gastro-intestinale, érythème, céphalée ; lipides anormaux, hyperglycémie, pancréatite (rare)	À prendre avec les repas. Un repas riche en graisses contribue à augmenter l'absorption. Gardez la suspension au réfrigérateur ou conservez-la à température ambiante pendant 2 mois
<b>Nelfinavir</b> <i>NFV, Viracept</i>	Suspension de 50 mg/1 gm (cuillère) Comprimés de 250 mg	Pédiatrique : 55 mg/kg 2X/J  Adolescent : 750 mg 3x/jour ou 1 250 mg 2X/J	Diarrhée, vomissements, érythème ; lipides anormaux, exacerbation d'affections hépatiques chroniques (rare)	À prendre avec les repas. La suspension pourra se mélanger à l'eau, au lait, aux puddings, aux crèmes glacées, à une préparation

## Annexe 7 : Grades de sévérité des toxicités des traitements ARV

<b>Hématologie</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
Hémoglobine	8,0 – 9,4 g/dl	7,0 – 7,9 g/dl	6,5 – 6,9 g/dl	< 6,5 g/dl
Neutrophiles	1000 – 1500/ mm <sup>3</sup>	750 – 999/ mm <sup>3</sup>	500 – 749/ mm <sup>3</sup>	< 500/ mm <sup>3</sup>
Plaquettes	75000 – 99000/ mm <sup>3</sup>	50000 – 74999/ mm <sup>3</sup>	20000 – 49999/ mm <sup>3</sup>	< 20000 / mm <sup>3</sup>
<b>Transaminases</b>				
AST (SGOT)	1,25 – 2,5 x Normal	> 2,5 – 5,0 x Normal	> 5,0 – 10 x Normal	> 10 x Normal
ALT (SGPT)	1,25 – 2,5 x Normal	> 2,5 – 5,0 x Normal	> 5,0 – 10 x Normal	> 10 x Normal
GGT	1,25 – 2,5 x Normal	> 2,5 – 5,0 x Normal	> 5,0 – 10 x Normal	> 10 x Normal
Phosphatases alcalines	1,25 – 2,5 x Normal	> 2,5 – 5,0 x Normal	> 5,0 – 10 x Normal	> 10 x Normal
<b>Enzymes pancréatiques</b>				
Amylase	> 1,0 – 1,5 x Normal	> 1,5 – 2,0 x Normal	> 2,0 – 5,0 x Normal	> 5,0 x Normal
lipase	> 1,0 – 1,5 x Normal	> 1,5 – 2,0 x Normal	> 2,0 – 5,0 x Normal	> 5,0 x Normal
Lactate	< 2,0 – 1,5 x Normal Sans acidose	< 2,0 – 1,5 x Normal avec acidose	Augmenté pH < 7,3 sans gravité clinique	Augmenté pH < 7,3 sans gravité clinique
<b>Troubles gastro intestinaux</b>				
Nausées	faibles ou transitoire, sans impact sur la prise alimentaire	Modérées ou prise alimentaire réduite pour moins de 3 jours	Sévère ou réduction alimentaire de plus de 3 jours	Nécessitant une hospitalisation
Vomissements	Faible ou transitoire ; 2 à 3 épisodes par jour ou faible vomissement de moins d'une semaine	Modérés ou persistants ; 4 à 5 épisodes par jour ou vomissement de plus d'une semaine	Sévères avec rejet de toute alimentation ou liquides dans les 24 heures ou hypotension orthostatique ou perfusion requises	Choc hypovolémique ou hospitalisation pour réhydratation requise
Diarrhée	Faible ou transitoire ; 3 à 3 épisodes par jour ou faible diarrhée de moins d'une semaine	Modérée ou persistante ; 5 à 7 épisodes par jour ou diarrhée de plus d'une semaine	Diarrhée abondante ou hypotension orthostatique ou plus de 7 selles/jour ou perfusion requises	Choc hypovolémique ou hospitalisation pour réhydratation requise
<b>Rash d'hypersensibilité</b>	Erythème, prurit	Rash maculo papuleux diffus	Vésicules ou desquamation ou ulcération	Un des éléments suivants : Dermatite exfoliative, érythème multiforme, syndrome de Stevens Johnson, lésions muqueuses extensives