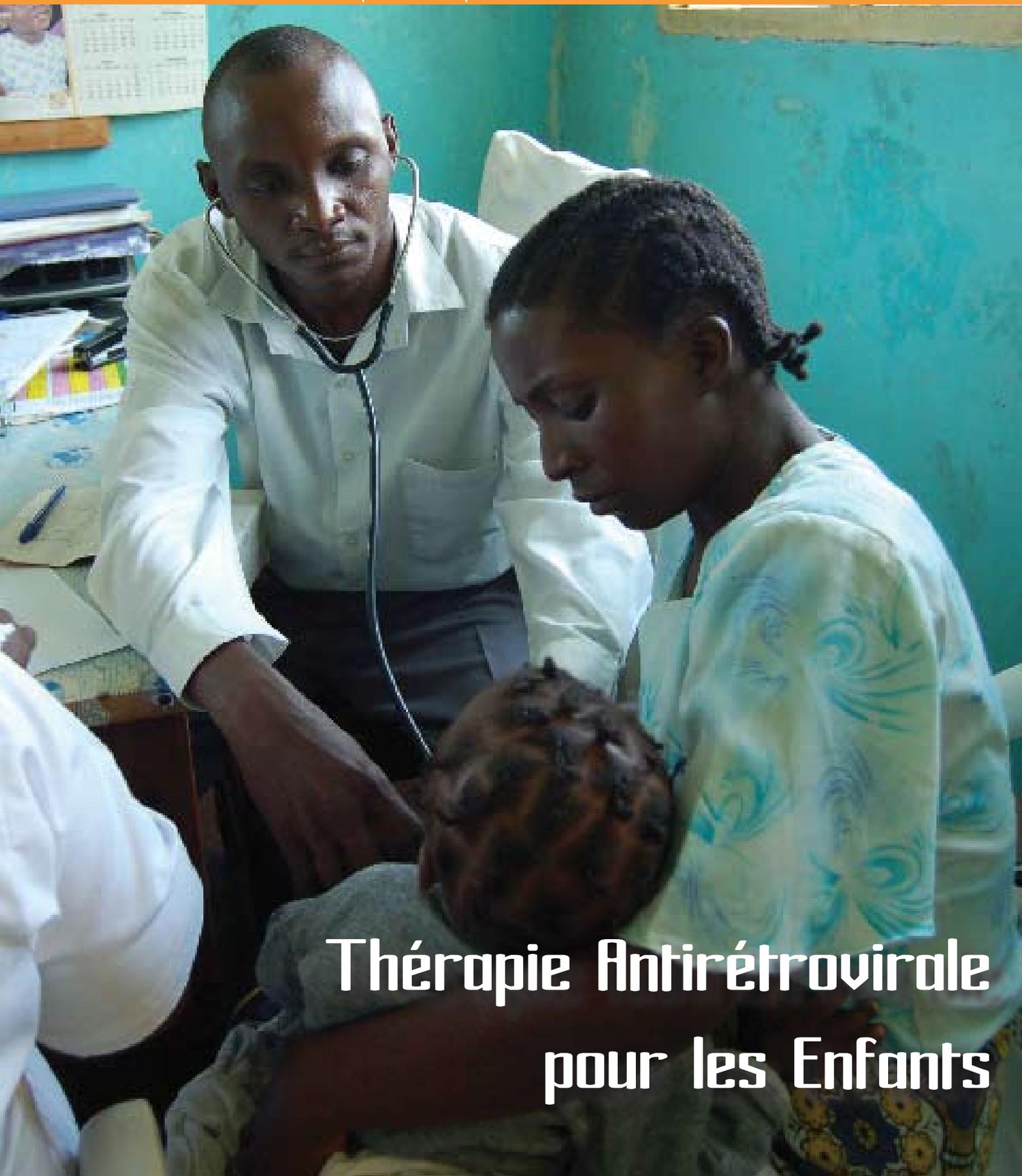


Pharmalink

Une Publication du Réseau Pharmaceutique Œcuménique

Volume 8: Numéro 1 - décembre 2008



**Thérapie Antirétrovirale
pour les Enfants**

A propos de la photo de la couverture



Peter qui est un clinicien prodigue des soins à un patient au centre de santé Gongoni à Malindi, Kenya, Juillet 2007. Allan Gichingi/IRIN

A Propos du Réseau Pharmaceutique Œcuménique (EPN)

Le réseau pharmaceutique œcuménique (EPN), un ancien programme du Conseil œcuménique des Eglises (COE) qui compte plus de 30 pays membres, est une organisation chrétienne à but non lucratif œuvrant pour l'appui aux églises et aux systèmes sanitaires confessionnels, en vue de fournir et de contribuer à l'amélioration des services pharmaceutiques équitables de qualité et prodigués avec compassion.

Vision

Un partenaire apprécié au niveau international pour des services pharmaceutiques équitables de qualité et prodigués avec compassion au profit de tous.

Mission

Apporter l'appui aux églises et aux systèmes sanitaires confessionnels, en vue de fournir et de contribuer à l'amélioration des services pharmaceutiques équitables de qualité et prodigués avec compassion.

Rédaction et conception :

Angela Mutegei et Anke Meiburg
Réseau Pharmaceutique Œcuménique

Traduction

Wirngo Festus Mansah

Imprimé par

Blue Sun Africa

A propos de ce numéro

Les membres du Réseau Pharmaceutique Œcuménique (EPN) ont mis un accent sur le manque d'accès aux médicaments pour enfants et sont en train de se joindre aux personnes et groupes d'optique commune pour aborder cette question. Dans le cadre de ce processus, nous sommes heureux de partager avec vous ce numéro de *Pharmalink* magazine qui explore le problème du **Traitement Antirétroviral pour les Enfants** afin de fournir davantage de connaissances notamment aux travailleurs de la santé qui sont impliqués dans le traitement pédiatrique.

Comme les corps des enfants sont en constante évolution, les posologies doivent être modifiées pour s'assurer qu'un enfant n'a pas reçu trop, ou trop peu de médicament. Des informations relatives à certains médicaments sont souvent limitées, et les directives des fabricants et experts en médicaments font usage d'une variété de façons de calculer les doses d'ARV pédiatriques, de sorte qu'il n'existe pas de système uniforme de dosage à suivre. En raison de la nature complexe de la posologie pédiatrique, le sous ou surdosage peut constituer un risque grave. Le dosage est encore compliqué par la variété des formes que peuvent prendre les ARV lorsqu'ils sont administrés aux enfants, qui requièrent tous des mesures différentes.

Nous osons croire que cette publication contribuera à la recherche des solutions à certaines de ces questions. Il est également important de noter que ce domaine est en constante évolution. Aussi est-il donc crucial pour les praticiens de garder un œil sur d'éventuelles modifications.

Lire la suite!



Manthabiseng Matthews tient dans sa main les médicaments pour le traitement antirétroviral de sa petite fille Limpho, Lesotho, 20 Juin 2007. Eva-Lotta Jansson/IRIN

Thérapie Antirétrovirale pour les Enfants

Catherine Truman & Sujith J Chandy

Informations supplémentaires fournies par Edwin Barasa et Nathaniel Smith

Poids du VIH chez les enfants

Le nombre d'enfants infectés au VIH continue d'augmenter. Les récentes estimations de l'ONUSIDA indiquent que globalement près de 2,1 millions [1,9 millions - 2,4 millions] d'enfants âgés de moins de 15 ans sont séropositifs, dont 90% vivent en Afrique sub-saharienne (1).

L'infection à VIH suit un cours plus agressif chez les nourrissons par rapport aux adultes, avec 30% décédant à l'âge d'un an et 50% à l'âge de 2 ans sans accès aux médicaments de sauvetage de vie, notamment les thérapies antirétrovirales et des interventions préventives telles que la co-trimoxazole.

Quelle est l'efficacité du traitement antirétroviral (ARV) chez les enfants?

Des études ont montré que le traitement antirétroviral réduit la maladie et la mortalité

chez les enfants vivant avec le VIH de la même manière que chez les adultes. Une étude aux États-Unis, à titre d'exemple, a révélé que le taux de mortalité parmi un échantillon d'enfants infectés a été réduit de 5,3% à 0,7% par an après que le traitement antirétroviral ait été largement mis à disposition (2). Des résultats similaires ont été révélés dans les pays en développement. Une étude publiée en 2007, qui a suivi 586 enfants séropositifs soumis à un traitement antirétroviral dans 14 pays asiatiques et africains, ont montré que 82% étaient encore en vie après 2 ans (3). L'OMS a publié des guides techniques qui décrivent la thérapie antirétrovirale de soins pour nourrissons et enfants, qui ont été récemment mis à jour (4).

Initier le traitement antirétroviral chez les enfants

Comme chez les adultes, un débat est en cours sur le meilleur moment d'initier un traitement antirétroviral chez les enfants séropositifs. Il

s'agit d'équilibrer les avantages de l'amélioration de la fonction immunitaire de l'enfant avec des préoccupations quant à la résistance à long terme et les effets secondaires des médicaments, si le traitement est initié trop tôt. Cependant, la plupart de personnes conviennent que le risque de progression chez les enfants séropositifs de moins d'un an est si élevé qu'il faille les mettre sous ARV.

La question de savoir quand commencer avec le TARV en pédiatrie est très essentielle, et des recommandations pour le moment de commencer et la connaissance des critères à utiliser peuvent être tirées des directives des pays cibles. Au Kenya par exemple, les orientations sont les suivantes:

- Tous les nourrissons exposés au VIH doivent subir le test d'ADN-PCR (PCR - réaction en chaîne par polymérase) à la 6e semaine de visite de la vaccination. Des tests de routine basés sur les anticorps et des conseils sur les options d'alimentation des nourrissons doivent être offerts à tous les nourrissons et jeunes enfants dont le statut d'exposition au VIH n'est pas connu au moment de la première visite dans la structure sanitaire, le cas échéant.
- Dans la mesure du possible, il est recommandé comme norme de soins que les enfants dont les parents ou les frères et sœurs sont impliqués dans les soins du VIH soient dépistés au VIH.
- Tous les enfants âgés de moins de 18 mois confirmés séropositifs par test d'ADN - PCR doivent être mis sous TARV, quelle que soit la numération des lymphocytes T-CD4 ou le pourcentage, et indépendamment de leur stade clinique OMS.
- L'initiation du traitement antirétroviral hautement actif chez les enfants âgés de plus de 18 mois doit être basée sur la classification par stade clinique de l'OMS et/ou CD4, telle que indiquée ci-dessous.

AGE	<18 mois	18-59 mois	5-12 ans
% CD4	Tous	<25	<20
Numération CD4	Tous	<1000	< 350
Stade clinique OMS	Tous	3 et 4	3 et 4

Quels sont les médicaments antirétroviraux à utiliser?

Comme chez les adultes, la thérapie antirétrovirale avec au moins trois médicaments est recommandée lors du traitement des enfants, parce que cela empêche au VIH de devenir résistant à un seul médicament. Il est généralement recommandé que ce traitement soit constitué de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) en combinaison avec soit un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) soit un inhibiteur de protéase (PI). Pour les enfants de moins de 3 ans, l'INNTI névirapine (NVP) est souvent utilisé, en raison de l'absence de dosage de l'éfavirenz.

Dans les communautés pauvres en ressources, les combinaisons à base de l'INTI /l'INNTI sont recommandées par rapport à d'autres combinaisons en raison de leur coût relativement bas et la disponibilité de médicaments génériques. Le guide de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour les communautés pauvres en ressources ne recommande pas l'utilisation d'inhibiteurs de protéase pour le traitement initial, car il est estimé qu'ils devraient être gardés pour le traitement de deuxième ligne, le cas échéant.

L'OMS recommande que dans les communautés pauvres en ressources, les deux INTI incluent 3TC (lamivudine), combiné avec l'AZT (zidovudine), le D4T (stavudine) ou l'ABC (abacavir). Des considérations sur les médicaments que la mère peut avoir reçu au cours de la grossesse, la toxicité de certains médicaments, et que l'enfant soit toujours en train de téter, tous ces aspects doivent être pris en compte lors du choix d'un régime (5). La décision doit être aussi basée sur les recommandations nationales du pays. Une attention particulière doit être prêtée aux nouveaux développements car on note fréquemment des changements. A titre d'exemple, en 2008, le gouvernement kenyan a mis à jour ses recommandations ainsi qu'il suit:

Tous les nourrissons et enfants nouvellement mis sous TARV doivent désormais être mis sous les nouveaux régimes nationaux de première ligne TARV tel que indiqué.

	1ère ligne	2è ligne
Préférè	ABC+ 3TC + NNRTI	AZT + 3TC + PI/r
Alternatif	AZT + 3TC + NNRTI	ABC + DDI + PI/r
NVP exposé	ABC + 3TC + PI/r	Référer au clinicien supérieur
	AZT + 3TC + PI/r	Référer au clinicien supérieur



Les formules pédiatriques fréquemment utilisées

Effets secondaires

Les enfants mis sous ARV peuvent souffrir des mêmes effets secondaires que les adultes. Parce que les corps des enfants sont encore en développement, et sont susceptibles d'être exposés à un traitement de longue durée, ils peuvent être particulièrement vulnérables à certaines complications (6). Il convient, toutefois, de prendre des dispositions pour écarter d'autres causes éventuelles de ces effets indésirables avant d'arriver à la conclusion que ces effets secondaires résultent des antirétroviraux.

Les effets secondaires modérés ou sévères peuvent requérir la substitution des médicaments, ou, dans certains cas, les ARV peuvent être arrêtés jusqu'à ce que l'enfant se stabilise. Par exemple, un enfant qui développe une anémie sévère due à l'AZT doit partir de l'AZT à l'ABC ou D4T. En général, les effets secondaires légers ne nécessitent pas de tels changements, et le traitement symptomatique pour les effets secondaires peut être administré (7).

Combinaisons à dose fixe (CDF)

Le traitement simplifié avec une gamme de CDF des ARV qui ne requiert qu'un ou deux comprimés

deux fois par jour, rend le traitement du VIH chez les adultes plus facile. Ils réduisent la charge de la pilule, sont moins onéreux par rapport aux comprimés séparés et sont plus faciles à distribuer au niveau national. Toutefois, la mise au point des CDF enfants a pris du retard. Donc, en dépit des directives de traitement simplifié de l'OMS qui donnent des précisions sur les médicaments à utiliser chez les enfants, les pays ont eu la difficulté à obtenir des combinaisons simples et abordables des médicaments.

Dans les zones où il y a manque de formules d'ARV pédiatriques abordables, les médecins n'ont souvent pas d'autre choix que de scinder les CDF pour adultes en mesures appropriées pour les enfants. Cela comporte un risque de sous ou surdosage (8). L'OMS ne soutient cette pratique que dans des situations où le besoin en médicaments pédiatriques ne se fait pas sentir (9).

Les médicaments qui sont présentés sous forme de poudre ou de comprimés de dispersion doivent être mélangés avec de l'eau, de sorte qu'ils ne puissent être utilisés que si l'eau potable est disponible. Les sirops ont généralement une courte durée de vie et doivent être souvent gardés au frais après l'ouverture, ce qui requiert

que la famille ait un réfrigérateur assez grand avec un approvisionnement fiable en électricité.

Le traitement des enfants peut être techniquement compliqué

La dose de médicaments antirétroviraux administrés aux enfants est généralement fondée sur le poids ou la surface corporelle. Comme les corps des enfants sont en constante évolution, les posologies doivent être modifiées pour s'assurer qu'un enfant n'a pas reçu trop (surdosage) ou trop peu (sous dosage) de médicament. Par exemple, les enfants âgés de moins de 6 ans métabolisent certains médicaments, tels que la névirapine et le lopinavir / ritonavir (Kaletra) plus rapidement que les adultes, ainsi, après même ajustement du poids corporel, on peut leur administrer des doses plus élevées pour atteindre le même effet qu'aurait le médicament chez les adultes.

Les récentes publications de l'OMS sur le dosage des ARV chez les enfants, notamment: « La recommandation révisée de traitement pour enfants » (Avril 2008) et « Les recommandations actualisées sur les ARV idéal pour enfants » (Mars 2008). Les autres documents de l'OMS comprennent entre autres : « Les antirétroviraux chez les patients pédiatriques: dosage approprié, effets néfastes et efficacité » (4).

Problèmes d'observance

Les enfants sous traitement antirétroviral hautement actif devront prendre des ARV chaque jour pour le reste de leur vie. Si ces médicaments sont pris de manière incohérente, le VIH peut devenir résistant à la thérapie. Certains médicaments pédiatriques ont un goût désagréable, et tous peuvent avoir des effets indésirables, en conséquence, les enfants peuvent hésiter à prendre leurs médicaments. Cela peut mettre une pression énorme sur la vie quotidienne des gardes malades notamment lorsque les ARV doivent être pris avec de la nourriture, et ils essaient d'offrir un repas pour administrer des médicaments en même temps. En raison de la stigmatisation autour du VIH, les parents et les gardes malades peuvent tergiverser à respecter les prescriptions dans leur communauté locale ou ne pas mettre un écolier au courant de sa séropositivité. Si tel est le cas, l'enfant peut perdre des doses de médicament au cours de la journée scolaire. Les gardes malades peuvent également hésiter à donner des ARV si

d'autres personnes sont présentes à l'heure de la prise de la dose. Comme les combinaisons à doses fixes adaptées à l'utilisation chez les enfants sont maintenant disponibles, il est fort probable que l'adhérence soit en général améliorée, car la charge de la pilule sera réduite.

Si un enfant ne respecte pas le traitement et développe la résistance aux médicaments, il / elle devra commencer avec les médicaments de deuxième ligne. Ils viennent juste d'être disponibles pour les adultes dans les pays pauvres. Sans thérapie de deuxième ligne, les enfants qui deviennent résistants aux ARV font face à un risque élevé de maladie et de la mort.

Défis de la thérapie des antirétroviraux chez les enfants

- Ce ne sont pas tous les ARV dans les directives de l'OMS pour enfants qui sont actuellement fabriqués ou sont disponibles dans les formules appropriées, ont un goût agréable, sont acceptables ou conformes à l'utilisation chez les populations pédiatriques. Les consignes sur les ajustements de la posologie pour le poids et l'âge ne sont pas encore disponibles pour tous les ARV recommandés.
- Il y a un manque de données sur la distribution, le métabolisme et l'efficacité de nombreux médicaments antirétroviraux chez les enfants.
- Peu de CDF sont disponibles en formules pédiatriques.
- Les coûts liés aux formules pédiatriques ont été bien au-dessus des prix baissés obtenus pour les formules des ARV pour adultes.

Qu'a fait le monde pour surmonter ces problèmes?

- L'initiative du projet global « 3 sur 5 » vise à faire en sorte les enfants constituent au moins 10-15% de tous les patients ayant accès aux TARV.
- En 2004, l'OMS et l'UNICEF ont organisé une consultation technique: « Améliorer l'accès à des formules pédiatriques d'ARV ». En conséquence, les entreprises ont commencé à développer des formules appropriées d'ARV.

- En décembre 2006, la Clinton Foundation (mise sur pied par l'ancien président américain Bill Clinton) a annoncé qu'elle avait négocié la baisse des prix pour des formules de médicaments pédiatriques réalisées par deux sociétés pharmaceutiques indiennes. Dans le cadre de cet accord, 19 différents ARV qui peuvent être utilisés chez les enfants seront produits et mis à disposition au prix moins onéreux de 19 cents US par jour. Cela les rendra 45% moins onéreux que les médicaments déjà disponibles. À la suite de cet accord, le nombre d'enfants bénéficiant d'un traitement est susceptible d'augmenter de manière significative dans les 62 pays en développement où les médicaments sont disponibles (10).
- En 2008 les combinaisons génériques à dose fixe ont été disponibles pour les enfants. En juin, une Combinaison à Dose Fixe (CDF) de comprimé à dispersion de lamivudine (3TC) + nevirapine (NVP) + stavudine (d4T) en deux doses différentes (30 + 50 + 6mg and 60 + 100 + 12mg) pour le traitement pédiatrique a été lancé par Cipla (Inde).

Les formules pédiatriques actuellement disponibles (en Inde) incluent :

- La solution Abacavir 20mg/ml
- Les comprimés à croquer Didanosine 25mg/ 50mg/ 100mg/150mg/ 300mg
- Les capsules Efavirenz 50mg/100mg/200mg/ 400mg
- La solution Lamivudine 50mg/5ml
- Le sirop Nelfinavir 50mg/ml
- La Nevirapine 50mg/5ml en suspension
- La solution et capsules Stavudine 1mg/ml 15mg/20mg/30mg
- Les Sirop Zidovudine 50mg/5ml et capsules 100mg
- Les comprimés à dispersion Lamivudine + Nevirapine + Stavudine (30 + 50 + 6mg and 60 + 100 + 12mg)
- Les comprimés à dispersion Lamivudine + stavudine (30 + 6mg and 60 + 12mg)

Références

1. AIDS epidemic update, December 2007. Geneva, UNAIDS, 2007 (<http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/default.asp>, visité le 18 janvier 2008).
2. Gortmaker S.L. et al (2001, November 22), 'Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1', *The New England Journal of Medicine*, 345(21): 1522-8.
3. O'Brien D.P. et al. (2007), 'Treatment outcomes stratified by baseline immunological status among young children receiving non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy in resource-limited settings', *Clinical Infectious Diseases* 44(9):1245-8.
4. Paediatric HIV and treatment of children living with HIV (<http://www.who.int/hiv/paediatric/en/> , visité le 15 juillet 2008).
5. HIV treatment in Children (<http://www.avert.org/hiv-children.htm>, visité le 15 juillet 2008).
6. McComsey G.A., Leonard E. (2004), 'Metabolic complications of HIV therapy in children', *AIDS*, 18:1753-68.
7. World Health Organisation (2006), 'Guidelines on Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults in resource-limited settings'.
8. Corbett A et al. (2005), 'Pharmacokinetics between trade and generic liquid and split tablet formulations of lamivudine, stavudine and nevirapine in HIV-infected Malawian children', 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC, abstract H-1106.
9. O'Brien D. P. et al (2006, October), 'In resource-limited settings good early outcomes can be achieved in children using adult fixed-dose combination antiretroviral therapy', *AIDS* 20(15):1955-1960.
10. HIV treatment and children: The problems (<http://www.avert.org/hiv-children.htm>, visité le 15 juillet 2008).

Au sujet des auteurs

- Dr. Sujith J Chandy and Dr. Catherine Truman travaille à l'Unité de Pharmacologie Clinique CMC Vellore- Inde.
- Dr. Nathaniel Smith, MD, MPH, DTM&H est Conseiller Technique Médical Principal, Afrique de l'Est pour PEPFAR AIDS Relief basé actuellement à AIC Kijabe Hospital au Kenya.
- Dr. Edwine Barasa est pharmacien en information sur les médicaments à Gertrudes Children's Hospital, Nairobi .

Réseau Pharmaceutique Œcuménique

Immeuble CHAK

Musa Gitau Road, près de Waiyaki way,

B.P. 73860 - 00200

Nairobi, Kenya

Tél: 254-20-4444832

Fax: 254-20-4441090/4440306

Info@epnetwork.org

www.epnetwork.org



*Services pharmaceutiques de qualité, équitables et prodigués
avec compassion au profit de tous*