

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Prise en charge des
enfants et adolescents
infectés par le VIH
(février 2018)

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission « Pédiatrie »

Sous la direction d'Albert FAYE, CHU Robert Debré, Paris

Stéphane BLANCHE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Catherine DOLLFUS	Hôpital Armand-Trousseau, Paris
Pierre FRANGE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Isabelle FUNCK-BRENTANO	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Fabrice MONPOUX	CHU de Nice
Georges POINT	TRT-5, Dessine-moi un mouton, Paris
Hélène POLLARD	TRT-5, Sol En Si, Paris
Véronique RELIQUET	CHU de Nantes
Nadine TROCMÉ	Hôpital Armand-Trousseau, Paris

La prise en charge du nouveau-né avant le diagnostic d'infection et le suivi de l'enfant non infecté par le VIH sont traités dans le [chapitre « Désir d'enfant et grossesse »](#).

Introduction

Environ 1 000 enfants et adolescents infectés par le VIH vivent en France. Le taux de nouvelles infections pédiatriques est très faible de l'ordre de 9 pour 1 million de naissances et par an [1]. En effet, grâce au traitement préventif de la transmission du virus de la mère à l'enfant durant la grossesse, moins de 10 nouveau-nés naissent infectés par le VIH-1 chaque année en France. La grande majorité des nouveaux diagnostics d'infection sont effectués chez des enfants migrants provenant de zones de forte endémie [1]. Parfois ces enfants ont déjà été traités dans leur pays d'origine et sont porteurs de virus multirésistants. Bien que rares, quelques diagnostics tardifs, en général au stade Sida, sont aussi effectués chez des enfants nés en France dont les mères ont échappé au dépistage (dépistage non fait pendant la grossesse, ou primo-infection maternelle en cours de grossesse ou d'allaitement). L'évolution de l'infection pédiatrique est donc marquée par une proportion croissante d'adolescents. Outre les difficultés de prise en charge thérapeutique et psychologique à cet âge, se pose le problème de la transition en service d'adultes qui nécessite une collaboration étroite entre les structures pédiatriques et adultes. Les adolescents infectés par voie sexuelle sont, quant à eux, pour la plupart suivis en médecine adulte. Il est important de signaler le dénuement social, psychologique et administratif de nombreuses familles – d'origine africaine pour la plupart – justifiant le recours à un accompagnement multidisciplinaire. Enfin, la complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances et le faible nombre d'enfants infectés en France imposent que le suivi thérapeutique soit effectué dans un centre spécialisé.

Généralités sur le traitement antirétroviral en pédiatrie

Malgré quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antirétroviraux, les objectifs généraux sont les mêmes que chez l'adulte, notamment dans l'obtention d'une charge virale plasmatique durablement indétectable, pour restaurer les capacités du système immunitaire, bloquer toute progression de la maladie et prévenir la sélection de mutations de résistance.

Particularités du profil évolutif de l'infection de l'enfant

En l'absence de traitement, la maladie de l'enfant est d'évolution bimodale : environ 15 % des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère souvent associée à une encéphalopathie. Les autres enfants ont un profil évolutif peu différent de celui de l'adulte avec un risque cumulé de Sida de l'ordre de 4 à 5 % par an. La classification CDC utilisée en pédiatrie est détaillée dans le tableau 1 en annexe du chapitre. Environ 2 % des enfants ont un profil de non-progressseurs à long terme (à 10 ans) [2]. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés vivant en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement antirétroviral efficace.

Limites du choix des antirétroviraux en pédiatrie

Des progrès indéniables ont été faits ces dernières années dans la mise à disposition de formes pédiatriques des antirétroviraux. D'importants efforts doivent encore être faits par l'industrie pharmaceutique dans le développement de formes galéniques adaptées et au goût acceptable. Aucune des formulations combinées associant deux ou trois antirétroviraux n'est disponible en pédiatrie en France, contrairement aux formes génériques disponibles dans les pays à faibles ressources. Enfin, le délai entre l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'adulte et son extension à l'enfant est parfois beaucoup trop long, obligeant à des prescriptions hors AMM basées sur des données de pharmacocinétique et de tolérance souvent insuffisantes.

Des données de pharmacocinétique de tolérance et d'efficacité ont été récemment rapportées pour plusieurs molécules, permettant d'abaisser l'âge de leur administration à 12 ans (Cf. tableau 2 en annexe). C'est le cas pour la rilpivirine mais surtout pour des formes combinées permettant une prise simplifiée du traitement tel que l'association abacavir/lamivudine/dolutégravir (≥ 40 kg), elvitegravir/cobicistat/TAF/emtricitabine (≥ 35 kg), rilpivirine/emtricitabine/TAF (≥ 35 kg), ou darunavir/cobicistat/TAF/emtricitabine (≥ 40 kg). Toutefois, avant l'âge de 12 ans, les choix restent

limités. Chez le jeune enfant, la présentation galénique du ritonavir en poudre à diluer, récemment disponible, reste à évaluer en termes d'acceptabilité. Les comprimés de 10 et 25 mg de dolutégravir ont permis à cet inhibiteur d'intégrase de disposer en janvier 2018 d'une autorisation de mise sur le marché chez les enfants entre 6 et 12 ans (15 à 40 kg). Cependant, pour d'autres molécules, les présentations pédiatriques utilisées dans les essais cliniques ne sont toujours pas disponibles en France. Par ailleurs, certaines molécules utilisées depuis plusieurs années chez l'adulte n'ont toujours pas d'AMM chez l'enfant. Leur utilisation en première ligne ne peut donc être envisagée pour le moment.

Résultats des multithérapies en pédiatrie et importance de l'évaluation à long terme

Comme chez l'adulte, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure chez l'enfant infecté par le VIH et traité. La proportion d'enfants ayant une charge virale plasmatique indétectable sous traitement se rapproche de celle observée chez l'adulte, tout en restant inférieure à celle-ci [3]. Certaines études retrouvent en effet un risque relatif d'échec chez l'enfant de l'ordre de 2,2 par rapport à l'adulte [4]. D'autres montrent une amélioration du succès virologique se rapprochant de 90 % dans les périodes les plus récentes [5].

Ces progrès sont liés d'une part à une meilleure connaissance des molécules, de leur biodisponibilité chez l'enfant et de leurs moindres effets indésirables, d'autre part à la mise à disposition de molécules plus puissantes et surtout à un meilleur accompagnement de l'enfant et de sa famille aux différentes phases du traitement.

Une des principales questions de la prise en charge est désormais centrée sur l'efficacité à long terme des traitements, ainsi que sur leur impact bénéfique ou délétère sur les nombreux organes ou systèmes cellulaires (cerveau, rein, foie, os, métabolisme lipidique, endothélium vasculaire...) concernés par les effets directs ou indirects de l'infection. Cette réflexion, commune avec celle de la médecine adulte, doit tenir compte des spécificités d'un organisme en développement. La participation des adolescents et jeunes adultes aux différents protocoles de recherche en cours à ce sujet est encouragée.

Stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant et suivi

L'initiation du traitement antirétroviral (données générales)

En dehors des études spécifiques de pharmacologie chez l'enfant, les données disponibles en pédiatrie sont pour la plupart des études observationnelles non comparatives. Les grandes études comparatives viennent désormais principalement d'Afrique sub-saharienne où vivent la plupart des enfants infectés. Le niveau de morbidité et mortalité y est toutefois différent de celui observé dans les pays à ressources médicales élevées, rendant l'extrapolation des résultats parfois difficile. Le seul aspect bien argumenté est celui de la prise en charge thérapeutique de la forme précoce et sévère avec encéphalopathie et de sa prévention par un traitement antirétroviral systématique précoce [6, 7]. Mais au-delà de l'âge de un an, aucune étude ne permet formellement de mettre en évidence le bénéfice d'un traitement précoce, probablement en partie du fait d'un manque de puissance des études [7, 8].

Cependant, un certain nombre d'arguments justifie un traitement de plus en plus large des enfants infectés. Des données issues d'études pédiatriques sur la qualité de la reconstitution immunitaire et sur la réduction du réservoir viral [9, 10], les données extrapolées des grandes cohortes d'adultes et en particulier de l'étude START [11], l'impact du VIH dans le cadre d'une infection prolongée chez l'enfant dont la durée est supérieure à celle de l'adulte et la meilleure connaissance de l'utilisation des traitements en pédiatrie sont autant d'arguments plaidant en faveur d'un traitement de tous les enfants infectés.

Ainsi, le groupe d'experts recommande que tout enfant infecté par le VIH soit traité le plus rapidement possible.

L'enfant de moins de 24 mois

Le traitement doit être proposé systématiquement et précocement. Le problème majeur est d'éviter le développement d'une forme précoce et sévère de l'infection. Le bénéfice d'une multithérapie précoce pour les 15 à 20 % de nourrissons à risque de forme sévère est cependant à

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

mettre en balance avec les inconvénients potentiels d'une multithérapie précoce pour la majorité des nourrissons dont l'évolution de l'infection sera plus lente. En termes de rapport bénéfice/risque à cet âge de la vie, les difficultés thérapeutiques sont maximales, compte tenu du manque d'information sur la pharmacocinétique et la tolérance des molécules antirétrovirales. En outre, la plupart des nourrissons infectés naissent aujourd'hui de parents vivant dans des conditions de grande précarité matérielle, psychologique et administrative, le plus souvent responsables de l'échec de la prophylaxie maternelle. Ces grandes difficultés ne doivent pas influencer la décision d'un traitement sans délai (dans les 2 semaines). Toutefois elles compliquent singulièrement sa mise en œuvre, imposant un accompagnement social intensif et souvent une administration médicamenteuse très encadrée sous peine d'un échec assuré [12].

Le traitement une fois débuté ne doit pas être interrompu. Il est important de noter que la mise sous traitement précoce des enfants infectés oblige à recourir dès la première ligne thérapeutique à des molécules ne disposant pas d'AMM pour l'âge (en particulier le lopinavir/r).

L'enfant de plus de 24 mois

La prise en charge à cet âge-là concerne majoritairement des enfants nés hors de France. Le traitement doit être proposé systématiquement. Lorsque l'enfant est symptomatique (stades B et C de la classification CDC), un traitement antirétroviral est recommandé sans délai, dans les 2 semaines suivant le diagnostic, quel que soit le niveau des paramètres immunovirologiques. Chez l'enfant asymptomatique ou peu symptomatique (stade N ou A du CDC), l'évaluation pronostique est basée sur la mesure du taux de lymphocytes CD4 et de la charge virale. Chez l'enfant, le taux de lymphocytes CD4 est généralement exprimé en pourcentage du nombre total de lymphocytes, en raison des variations physiologiques du nombre de lymphocytes avec l'âge. Quelques discordances entre pourcentage et valeur absolue du taux de CD4 (pourcentage élevé dans le contexte d'une lymphopénie ou l'inverse), incitaient en 2010 à considérer les deux expressions de ce paramètre et à se baser sur le moins bon des deux en cas de discordance. Toutefois, une étude pédiatrique a mis en évidence la meilleure valeur pronostique de la valeur absolue des CD4 en fonction de l'âge par rapport au pourcentage [13].

Les seuils de risque d'une infection opportuniste sont plus élevés dans les premières années de vie : le risque de Sida à un an devient significatif pour des valeurs de CD4 inférieures à $<200/\text{mm}^3$ (15 %) pour les plus de 5 ans, à $<750/\text{mm}^3$ (20 %) avant 3 ans ou $<500/\text{mm}^3$ (20 %) entre 3 et 5 ans. Des CD4 en deçà de ces seuils motivent l'initiation d'un traitement sans délai.

Le groupe d'experts recommande de traiter tous les enfants le plus tôt possible après le diagnostic d'infection (impérativement dans les 2 premières semaines en cas de facteur de risque de progression), et de préparer la famille à l'acceptation du traitement pour ne pas le différer.

Dans de très rares situations où les conditions d'initiation ne sont pas réunies le traitement peut éventuellement être différé au-delà de 1-3 mois sous réserve que le statut clinique et immunologique n'expose pas à un risque élevé de progression à court ou moyen terme. Ces situations sont les suivantes :

- enfant de plus de 2 ans totalement asymptomatique (hors adénopathies), ayant une croissance normale, en l'absence d'infections ORL, bronchiques ou cutanées à répétition, ayant une activité physique intacte, avec un taux de CD4 régulièrement $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ (25 %) entre 2 et 3 ans, $\geq 750/\text{mm}^3$ (25 %) entre 3 et 5 ans ou $\geq 500/\text{mm}^3$ (25 %) après 5 ans et une charge virale VIH-1 $<100\ 000$ copies/mL.

En attendant la mise sous traitement, le suivi doit être rapproché – au minimum une fois par trimestre – afin de détecter rapidement les modifications des statuts clinique, immunologique et/ou virologique qui justifieraient la mise en place d'un traitement.

Recommandations relatives aux indications thérapeutiques :

Tout enfant infecté par le VIH-1 doit recevoir un traitement antirétroviral le plus tôt possible (AII).

Dans certaines situations ce traitement est à initier sans délai (dans les 2 semaines) :

- ***chez tous les enfants de moins de 24 mois afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie (AI) ;***
- ***chez les enfants symptomatiques (CDC B ou C) (AI) ;***

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

- **chez les enfants asymptomatiques ou peu symptomatiques (CDC N ou A) :**
 - * **ayant des CD4 < 750/mm³ (20 %) entre 2 et 3 ans et <500/mm³ (20 %) entre 3 et 5 an),**
 - * **ou < 200/mm³ (15 %) après 5 ans (AI).**

Il est recommandé que le délai d'initiation soit porté à un minimum de 4 semaines en cas d'infection neuroméningée à cryptocoque ou à *Mycobacterium tuberculosis*.

Toutes les mesures d'accompagnement et d'aide à l'adhésion au traitement jugées nécessaires (soutien administratif et psychologique de la famille, consultation d'éducation thérapeutique, infirmière à domicile voire hospitalisation courte ou en long séjour de l'enfant) doivent être immédiatement mises en œuvre pour la réussite du traitement.

Choix des médicaments pour le traitement initial

Chez l'enfant de moins de 12 ans les associations incluant deux INTI et un IP/r sont privilégiées par rapport à deux INTI et un INNTI. La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement justifie ce choix. Toutefois l'obtention récente pour le dolutégravir d'une AMM chez l'enfant entre 6 et 12 ans a fait évoluer ce choix depuis les précédentes recommandations car cet inhibiteur d'intégrase a une meilleure barrière génétique que les autres INTI et une galénique facile d'utilisation. De plus chez l'adolescent de plus de 12 ans, l'abaissement de l'âge de l'AMM de certaines présentations combinées permettant une simplification de la prise du traitement justifie désormais leur prescription en première ligne au même titre que chez l'adulte.

Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la trithérapie

Chez l'enfant de moins de 12 ans, trois associations d'INTI (abacavir+zidovudine, abacavir+lamivudine, lamivudine+zidovudine) sont utilisables avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte.

L'association abacavir+zidovudine est intéressante chez les nourrissons de moins de 24 mois et/ou chez les enfants dont l'observance est incertaine, après vérification de l'absence de l'allèle HLA B57*01. En effet, la barrière génétique plus élevée de cette combinaison en comparaison à des associations comportant de la lamivudine peut prévenir la survenue de résistances aux INTI [14]. Toutefois, le profil de toxicité de la zidovudine peut constituer une préoccupation à long terme et cette molécule est contre-indiquée en cas d'anémie sévère.

L'association abacavir+lamivudine présente, dans l'étude Penta 5, une meilleure efficacité que les associations abacavir + zidovudine et lamivudine + zidovudine. Cependant, les enfants inclus dans cet essai recevaient un traitement associant 2 INTI et le nelfinavir ou un placebo, et la possible supériorité de l'association abacavir + lamivudine n'a jamais été démontrée par rapport aux deux autres combinaisons d'INTI chez l'enfant recevant comme 3^{ème} agent un INNTI ou un IP/r. La possibilité de l'administration de cette association en une prise journalière au-delà de l'âge de 3 mois [15] peut faciliter l'observance.

Enfin l'association lamivudine+zidovudine dispose de comprimés à dose fixe (Combivir®) qui peuvent être intéressants pour leur relative petite taille en particulier en comparaison à l'association abacavir+lamivudine chez des enfants ayant des difficultés importantes à prendre des comprimés.

Le risque d'allergie à l'abacavir est similaire à celui de l'adulte et la recherche de l'allèle HLA-B*5701 est désormais nécessaire avant toute prescription de cette molécule. Le niveau de pénétration dans le système nerveux central des différentes molécules est mis en avant par certains pour prévenir ou traiter une encéphalopathie spécifique, mais les données cliniques comparatives sont insuffisantes pour établir des recommandations formelles.

Le ténofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) a une AMM pour les enfants âgés de 2 à 18 ans, pour lesquels l'utilisation d'autres INTI n'est pas possible. Compte tenu des interactions du tenofovir DF avec le métabolisme phosphocalcique (susceptible d'avoir un retentissement encore insuffisamment évalué sur la minéralisation osseuse et peut-être la croissance de l'enfant) et de sa potentielle néphrotoxicité à moyen/long terme, le groupe d'experts propose que son utilisation en première intention avant l'âge de 12 ans soit limitée aux situations de co-infection par le virus de l'hépatite B).

Le ténofovir alafénamide (TAF) est une nouvelle prodrogue du ténofovir dotée d'une efficacité antivirale similaire et d'une tolérance rénale et osseuse meilleure par rapport au tenofovir DF dans les essais réalisés chez l'adulte. Chez l'adolescent, bien qu'une seule étude soit disponible, cette molécule a l'AMM à partir de 12 ans et de 35 kg au sein d'une formulation combinée soit avec

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

l'emtricitabine seule (non disponible en 2017 et à associer avec au moins un 3^{ème} agent), soit avec l'emtricitabine, l'elvitegravir et le cobicistat [16].

Choix du 3^{ème} agent

Inhibiteurs de protéase boosté par le ritonavir

Chez l'enfant de moins de 6 ans le recours à un IP/r sera privilégié par rapport aux INNTI et aux INI. La faible barrière génétique des INNTI et du raltegravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement chez l'enfant, et le manque de données sur l'utilisation du dolutegravir, justifient ce choix.

Plusieurs études confortent cette stratégie thérapeutique privilégiant le recours initial aux IP/r chez le jeune enfant. Une étude randomisée a montré la supériorité d'un traitement initial comportant du lopinavir/r par rapport à un traitement comportant de la névirapine en termes de réponse virologique et de mortalité chez le nourrisson non exposé à la névirapine dans le cadre de la PTME [17]. Chez le plus grand enfant, un avantage en faveur des IP/r a aussi été mis en évidence en termes de prévention des résistances en cas d'échec virologique [4].

En dessous de l'âge de 3 ans, le choix de l'IP est préférentiellement le lopinavir/r, en raison de la large expérience de son utilisation en pédiatrie, de sa co-formulation et de l'existence de deux formes pédiatriques (comprimé de taille réduite et suspension buvable). Bien que l'AMM du lopinavir ait été accordée à 14 jours, son utilisation reste contre-indiquée chez le nouveau-né prématuré ([Cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse »](#)). Chez l'enfant plus grand, le darunavir/r (à partir de 3 ans) et l'atazanavir/r (à partir de l'âge de 6 ans) seront privilégiés par rapport au lopinavir/r compte tenu de leur mode d'administration plus simple (prise unique journalière, suspension pour le darunavir, nombre de comprimés plus réduit) et de leur meilleure tolérance à court, moyen et long terme. La disponibilité récente de la présentation galénique du « boost » de ritonavir en poudre à diluer reste à évaluer en terme d'acceptabilité. L'atazanavir peut, dans des circonstances exceptionnelles, être administré chez l'enfant sans « boost » de ritonavir. Cependant, ce mode d'administration entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atazanavir et, par conséquent, une baisse potentielle d'efficacité de la trithérapie. Un tel mode d'administration nécessite une surveillance rapprochée des dosages plasmatiques d'atazanavir et éventuellement une augmentation de la posologie d'atazanavir.

Les autres IP disposant d'une AMM pédiatrique sont le fosamprénavir/r et le tipranavir/r, dont l'utilisation est actuellement exceptionnelle.

Enfin le boost de ritonavir expose à un risque d'interactions médicamenteuses qu'il faudra prendre en compte en cas de prescription concomitante d'autres médicaments.

A noter l'arrivée prochaine d'un traitement combiné darunavir/cobicistat/ténofovir alafénamide (TAF)/emtricitabine qui pourra être proposé à partir de 12 ans et de 40 kg chez des patients naïfs d'ARV ou prétraités sans mutations de résistance et avec une charge virale < 1000.000 copies/mL et un taux de CD4 ≥ 100/mm³.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Une combinaison comportant un INNTI, qui peut être plus facile à prendre pour l'enfant, doit être réservée aux très rares situations de certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique et non pas aux échecs de traitement comportant un IP/r. Dans ce cas, la nevirapine est le seul INNTI à disposer d'une AMM en-dessous de l'âge de 3 ans, le métabolisme particulier de l'efavirenz ne permettant pas d'obtenir à cet âge des concentrations fiables. Au-delà de cet âge, une étude réalisée au Bostwana a suggéré une diminution du risque d'échec virologique chez les enfants âgés de 3 à 16 ans et recevant en première ligne de l'efavirenz par rapport à de la nevirapine [18]. Par ailleurs, une méta-analyse reprenant les études effectuées chez l'adulte et l'enfant suggère que, comparativement à la nevirapine, l'efavirenz est associé à moins d'effets indésirables sévères et moins d'arrêts de traitement pour intolérance malgré la survenue plus fréquente d'effets secondaires neuro-psychologiques [19]. Au vu de ces données, le groupe d'experts recommande qu'en cas de trithérapie de première ligne associant un INNTI, l'efavirenz soit privilégié comme 3^{ème} agent. L'etravirine dispose désormais d'une présentation galénique permettant son administration chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans, mais son utilisation est restreinte aux situations d'échec thérapeutique aux INNTI.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

L'obtention récente de l'AMM à partir de 12 ans et d'un poids de 35 kg de l'association rilpivirine, emtricitabine et ténofovir alafénamide (TAF) est une option intéressante chez l'adolescent dans un objectif de faciliter l'observance avec l'avantage d'un comprimé de petite taille. Ceci amène à proposer cette association en 1^{ère} ligne chez l'adolescent ayant une charge virale plasmatique < 100.000 copies/ml (mais avec prudence en cas de CD4 < 200/mm³). A noter cependant que la barrière génétique faible du virus vis-à-vis de la rilpivirine incite à une grande prudence dans son utilisation en cas de facteurs de risque de mauvaise observance thérapeutique. Enfin, il faut garder à l'esprit que le recours à la rilpivirine impose que le traitement soit pris au cours d'un repas, pour des raisons pharmacocinétiques.

L'utilisation d'une quadrithérapie associant la nevirapine à trois INTI avec simplification secondaire est proposée par certains experts européens, du fait d'une bonne acceptabilité et de l'efficacité initiale [4]. Cependant, l'efficacité à long terme de cette stratégie est équivalente à celle d'une trithérapie comportant un INNTI et deux INTI [16]. Le groupe d'experts considère que les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour recommander le recours à une première ligne de quadrithérapie associant la nevirapine à trois INTI.

Inhibiteurs d'intégrase

Concernant les INI, le raltégravir a une AMM chez l'enfant âgé de plus de 4 semaines, avec une galénique en comprimés « à croquer » (pour l'enfant de poids ≥ 11kg) et en suspension buvable. Le groupe d'experts considère que la faible barrière génétique du raltegravir incite à lui préférer en première ligne une IP/r compte tenu du risque élevé de difficultés d'adhésion thérapeutique chez l'enfant. Cependant, le recours au raltégravir chez le jeune enfant pourrait être discuté dans certaines rares indications, en particulier lors du diagnostic de formes avancées de SIDA pédiatrique avec encéphalite liée au VIH pour lesquelles on souhaiterait obtenir un contrôle virologique particulièrement rapide. Enfin, son utilisation pourrait être proposée (hors AMM) en cas de tuberculose traitée par rifampicine (en alternative à l'efavirenz), compte tenu des interactions entre la rifampicine et les IP/r. Concernant le dolutégravir, quelques données d'acceptabilité, d'efficacité et de tolérance ont maintenant été rapportées [20, 21]. Bien que ces données soient peu nombreuses, la disponibilité à partir de 12 ans et 40 kg d'une formulation associant dolutégravir, abacavir et lamivudine en un comprimé par jour et la barrière génétique plus élevée vis-à-vis du dolutégravir par rapport au raltégravir conduisent les experts à recommander cette association en 1^{ère} ligne dans cette classe d'âge. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans (15 à 40 kg), des données de pharmacocinétique sont maintenant disponibles dans le cadre de l'étude IMPAACT P1093, et la mise à disposition de comprimés de dolutégravir à 10 et 25 mg dans le cadre de l'AMM permet de proposer cette molécule en première ligne à partir de l'âge de 6 ans.

L'élvitégravir associé à un « boost » de cobicistat au TAF et à l'emtricitabine dans une combinaison en une prise par jour peut être proposé en 1^{ère} ligne chez l'enfant âgé de plus de 12 ans et de plus de 35 kg comme évoqué précédemment [16]. A noter cependant que la barrière génétique faible du VIH-1 vis-à-vis de l'elvitégravir incite à une grande prudence dans son utilisation en cas de facteurs de risque de mauvaise observance thérapeutique. Enfin, il faut garder à l'esprit que le recours à la combinaison TAF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat expose à un risque d'interactions médicamenteuses (notamment en lien avec le cobicistat), qu'il faudra prendre en compte en cas de prescription concomitante d'autres médicaments.

La prescription d'un test génotypique de résistance est nécessaire au moment du diagnostic de l'infection (sans pour autant retarder le début du traitement), compte tenu de la possibilité d'une résistance primaire du virus transmis par la mère ou acquise lors de la prophylaxie périnatale ; il est aussi indispensable chez des enfants provenant de zones d'endémie et déjà exposés à un traitement antirétroviral.

Recommandations relatives au choix du traitement initial

(en l'absence de co-infection par le virus de l'hépatite B ou de tuberculose)

Age		<3 ans	3-6 ans	6-12 ans	≥ 12 ans
Traitement préférentiel	Association d'INTI	ABC + 3TC (ou FTC)			ABC*+3TC ou FTC+TAF (≥35 kg) ‡
	3 ^{ème} agent	LPV/r	DRV/r	DRV/r ou ATV/r ou DTG	DTG ou EVG/cobi (≥35 kg) ou RPV‡* (≥35 kg) ou DRV/r ou ATV/r
Alternatives	Association d'INTI	3TC (ou FTC) + ZDV ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine)			
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	NVP** ou RAL***	LPV/r EFV ou NVP** ou RAL***		RAL*** EFV ou LPV/r

ZDV = zidovudine; ABC = abacavir; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV = atazanavir/ritonavir; DRV = darunavir/ritonavir; TAF : tenofovir Alafenamide; NVP = nevirapine; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutegravir; EVG = elvitegravir; cobi = cobicistat; ATV = atazanavir. RPV=rilpivirine

*en l'absence d'HLA B57*01 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC) ;

**éviter l'association NVP avec ABC

***à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles (voir texte)

‡ sous forme combinée avec elvitegravir/cobicistat ou rilpivirine

‡*si CV < 5 log10 copies/ml

Le suivi du traitement et l'observance

Le suivi de l'enfant évaluera à chaque consultation – en plus de l'examen clinique et des mesures de croissance staturopondérale – l'observance, la tolérance et l'efficacité du traitement. La croissance staturopondérale et le développement pubertaire d'un enfant bien traité sont normaux. Le rattrapage d'une croissance pathologique peut être plus difficile chez des enfants mis sous traitement tardivement.

Une ou plusieurs visites rapprochées dans le premier mois suivant l'initiation du traitement sont indispensables, notamment pour s'assurer de son acceptabilité et détecter le plus tôt possible d'éventuelles difficultés. Des consultations d'ETP peuvent permettre de s'assurer de la bonne compréhension et de l'acceptabilité de ce traitement, et être reprises en fonction d'éventuels problèmes d'observance ou de changements thérapeutiques. Le rythme de suivi peut ensuite être espacé à tous les 2 à 3 mois puis tous les 3 à 4 mois chez les enfants dont la réplication virale est correctement contrôlée. La place du dosage des antirétroviraux est encore discutée. Il est certainement justifié lors de l'emploi de molécules hors AMM, lors d'effets indésirables et chez les enfants chez qui un contrôle virologique n'est pas obtenu ou dont le virus présente des mutations de résistance aux IP.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

La sensibilisation à l'observance peut débuter avant l'annonce à l'enfant de la séropositivité. Plusieurs obstacles peuvent altérer la prise de traitement chez l'enfant [22, 23] :

- une mauvaise information sur les modalités du traitement (prises, horaires...) ;
- des formes galéniques difficiles à prendre par l'enfant (nombre élevé de comprimés à avaler, volume des comprimés, mauvais goût des formes buvables) ;
- des effets indésirables pénibles ;
- l'ignorance de l'enfant de sa séropositivité, son manque de connaissances sur son infection et les risques liés à une observance insuffisante ;
- le refus des parents que l'enfant soit informé de son diagnostic ;
- la nécessité de se cacher pour prendre ou donner le traitement (stigmatisation, non information fréquente de l'entourage familial) ; secret vis-à-vis des collectivités (école, colonies...) ;
- l'implication inadaptée (insuffisante ou excessive) des parents, leur vécu personnel vis-à-vis de certains traitements ou effets secondaires les fragilités parentales au plan psychique.

Les complications thérapeutiques

Toxicité des médicaments

L'ensemble des complications décrites chez l'adulte l'ont été aussi chez l'enfant dans des études observationnelles, de cohortes ou des cas cliniques. Les phénomènes allergiques vis-à-vis de l'abacavir et de la névirapine sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Comme chez l'adulte, l'efavirenz induit chez l'enfant des troubles neurosensoriels, avec troubles du sommeil et difficultés d'apprentissage.

La toxicité mitochondriale peut être observée chez l'enfant à tout âge et dans la même expression que chez l'adulte, allant d'une hyperlactatémie asymptomatique jusqu'à une acidose lactique sévère avec défaillance multiviscérale. Les facteurs de risque en sont le jeune âge à l'initiation, les associations incluant la didanosine et/ou la stavudine. Le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé et doit être effectué en cas de symptomatologie évocatrice.

Le syndrome lipodystrophique a fait l'objet de plusieurs évaluations concordantes mais son incidence a considérablement diminué depuis quelques années. Il concernait 20 à 30 % des enfants ; cependant, il est parfois difficile à distinguer d'une simple surcharge pondérale d'origine alimentaire. De même l'hypertrophie mammaire est difficile à interpréter chez des enfants traités avant la puberté. La lipoatrophie est sans doute plus rarement observée chez l'enfant que chez l'adulte. La diminution de l'incidence des lipodystrophies est, sans doute liée au traitement plus précoce des enfants et aux molécules utilisées actuellement avec disparition de la stavudine de l'arsenal thérapeutique.

Une hypertriglycéridémie significative et/ou une hypercholestérolémie et/ou une insulino-résistance sont notées chez 15 à 30 % des enfants traités selon les études, en particulier à la puberté. L'utilisation des hypolipémiants n'est pas codifiée chez l'enfant. L'hypertriglycéridémie fréquemment observée sous lopinavir/r peut régresser lors de son remplacement par le darunavir/r ou par un INNTI. Les conseils hygiéno-diététiques doivent être proposés, mais leur efficacité préventive ou curative sur le syndrome lipodystrophique n'est pas établie. D'autres toxicités ont été observées, notamment osseuses et rénales de type Fanconi sous ténofovir, mais les données sont encore limitées et les cofacteurs, probablement associés à ces toxicités, sont mal identifiés. L'évaluation du syndrome lipodystrophique et de l'hyperlipidémie associe l'examen clinique à la mesure du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques à jeun tous les 3 à 4 mois. Les autres toxicités sont évaluées comme chez l'adulte.

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Il peut être observé chez l'enfant dans les mêmes circonstances que chez l'adulte, mais d'éventuels facteurs de risque spécifiques à l'enfant restent à identifier. Dans les pays où le BCG est systématiquement administré à la naissance, on peut observer des BCGites liées à cette restauration immunitaire. En l'absence de données spécifiques à l'enfant, les recommandations de prise en charge du syndrome de restauration immunitaire sont les mêmes que celles proposées chez l'adulte.

La « simplification » thérapeutique, l'arrêt thérapeutique

Les données concernant un changement de traitement pour cause de toxicité ou de simplification sont limitées. Elles concernent la substitution d'un IP/r par l'efavirenz ou de la stavudine par le ténofovir. La substitution d'un IP/r par l'efavirenz au sein d'une association virologiquement efficace est possible sous réserve d'une bonne adhésion et de l'absence de résistance à cette molécule et aux

INTI associés. Cette résistance peut ne pas être décelée sur un génotype de résistance récent (notion de mutation de résistance « archivée »). La simple notion d'un échec thérapeutique même ancien avec cette classe de médicaments contre-indique cette substitution. Ainsi, le traitement en une prise unique quotidienne est désormais possible avec certaines associations de molécules. Cette prise unique est une aide réelle à l'adhésion thérapeutique de l'enfant.

Plusieurs études observationnelles rapportent l'évolution péjorative des paramètres immunovirologiques après interruption thérapeutique et une étude de la cohorte française suggère des effets négatifs des interruptions non programmées [24]. Une grande variabilité est observée tant dans les arrêts programmés que ceux imposés du fait d'une toxicité. Comme chez l'adulte, la rapidité de décroissance des CD4 après l'arrêt est liée à l'importance du déficit immunitaire à l'initiation du traitement. Les données récentes issues des essais chez l'adulte incitent à contre-indiquer l'interruption thérapeutique programmée, hors protocole spécifique de recherche.

La prise en charge de l'échec thérapeutique

Comme l'ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d'enfants est cliniquement asymptomatique, sans déficit immunitaire, mais en échec virologique avec une réplication virale persistante. Il n'y a aucune donnée permettant de recommander chez l'enfant une attitude différente de celle définie chez l'adulte, en ce qui concerne les critères virologiques d'échec, la place du génotype de résistance pour le choix des associations de deuxième ligne (ou plus). Comme chez l'adulte, une réplication virale même faible peut conduire à l'émergence de virus résistants. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. À l'adolescence, il convient d'être particulièrement vigilant lors de la prescription des molécules à barrière génétique faible.

Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de bien identifier la/ les cause(s) de l'échec, dont la principale est liée à des défauts d'observance qu'il faut analyser, pour mettre en œuvre des dispositifs permettant d'améliorer l'observance du traitement (ETP, pilulier, application téléphonique, modalités de prise du traitement, analyse des processus de refus d'origine psychologique...). Il est nécessaire d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des résultats des génotypes de résistance antérieurs (interprétés selon l'algorithme en cours). Le recours aux médicaments ne disposant pas de l'AMM pédiatrique est ici souvent indispensable bien que, depuis 2010 et 2013, pour un certain nombre de molécules de 2^e ligne l'âge d'utilisation figurant dans l'AMM a été abaissé (Cf. tableau 2 en annexe).

Vaccinations usuelles et prophylaxie des infections

Vaccinations usuelles

L'ensemble des recommandations concernant la vaccination de l'enfant infecté par le VIH est abordé dans le paragraphe « vaccination » du chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs ».

Prophylaxie des infections bactériennes et opportunistes

Ce sujet a été très peu abordé en pédiatrie depuis l'ère des multithérapies. La remontée des CD4 au-dessus des seuils définissant le stade 3 de la classification du CDC pour une période de plus de 6 mois permet un arrêt de la prophylaxie contre la pneumocystose. Dans la première année de vie, le risque de pneumocystose à des taux élevés de CD4 incite néanmoins à la prudence et certains experts proposent de maintenir la prophylaxie par l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMZ) à partir de l'âge de six semaines (contre-indication avant un mois) et durant la première année quel que soit le taux de CD4. La prévention des infections bactériennes est aussi basée sur le TMP/SMZ quotidien. Le bénéfice de la poursuite prolongée du TMP/SMZ observée au Botswana chez des enfants traités par ARV après une médiane de 2 ans (diminution des accès palustres mais aussi des infections sévères) ne peut être directement extrapolé à la situation des enfants en France [25]. Toutefois, ces données rappellent le risque de survenue d'une infection sévère chez des enfants sous ARV même sans déficit immunitaire et la nécessité d'une vigilance continue chez tous les enfants infectés. L'incidence de la pneumopathie lymphoïde est devenue plus rare depuis la disponibilité des multithérapies. Les immunoglobulines intraveineuses, dont l'indication a été reconnue pour la prévention des infections bactériennes, sont exceptionnellement justifiées en cas d'intolérance ou d'échec au TMP/SMZ.

Les co-infections VHB, VHC

Les co-infections par le virus de l'hépatite C (VHC) et/ou le virus de l'hépatite B (VHB) doivent être systématiquement recherchées. Comme pour le VIH, le diagnostic sérologique de la transmission materno-fœtale du VHC n'est possible qu'après l'âge de 18 mois. Comme pour l'adulte, l'infection par le VHC n'est parfois décelable que par la détection de l'ARN-VHC, alors que la sérologie est négative. Très peu d'enfants sont désormais concernés en France, mais le risque est plus élevé chez des enfants nés hors de France (Afrique, Asie, Europe de l'Est) ; les patients co-infectés pour le VIH et le VHC par voie transfusionnelle en France sont tous devenus adultes. Les quelques publications sur la co-infection VIH-VHC chez l'enfant ne montrent pas de sévérité accrue de l'une ou l'autre infection pendant la période pédiatrique. La transmission materno-fœtale du VHC, voie principale de transmission à l'enfant, est accrue en cas co-infection maternelle par le VIH. Cependant, l'utilisation des multithérapies anti-VIH pendant la grossesse atténue ce facteur de risque. Il est probable que le taux de guérison spontanée du VHC au cours des 2-3 premières années de vie dans le contexte d'une co-infection soit inférieur à ce qui est observé chez l'enfant mono-infecté par le VHC [26]. L'indication de la ponction biopsie hépatique n'est pas codifiée et la valeur prédictive de fibrose des tests non invasifs (fibroscan®) est établie chez l'adulte co-infecté et en cours de validation chez l'enfant. Peu de données sont disponibles sur l'utilisation des nouvelles molécules anti-VHC chez l'enfant. Toutefois le lédiripasvir/sofosbuvir a l'AMM chez l'enfant à partir de 12 ans.

La co-infection VIH-VHB a été très peu étudiée chez l'enfant. Le traitement anti-VIH doit, dans ce contexte, prendre en compte l'impact potentiel sur le VHB des traitements anti-VIH actifs sur les deux virus (lamivudine, ténofovir) à la fois lors de leur introduction et de leur arrêt.

Un avis d'expert est nécessaire pour l'évaluation et l'éventuel traitement d'une hépatite B ou C. Les choix prendront en compte à la fois les recommandations pour les adultes co-infectés et l'expérience pédiatrique du traitement des enfants mono-infectés par le VHC ou le VHB.

Cancers

Plusieurs études issues de registres ou cohortes ont évalué l'incidence des différents types de cancer chez l'enfant infecté par le VIH. Ce risque est environ 10 fois supérieur à celui de l'enfant d'âge égal non infecté. Une diminution majeure de l'incidence a été documentée sous multithérapies efficaces pour les lymphomes non hodgkiniens et la maladie de Kaposi [27]. Le risque résiduel en pédiatrie est surtout lié aux affections malignes secondaires à l'EBV. En cas de survenue d'un cancer, les protocoles établis pour les enfants non infectés sont en règle générale appliqués dans leur intégralité sans chercher à en réduire la durée ou l'intensité et en maintenant et/ou adaptant la multithérapie antirétrovirale. La prise en charge de ces enfants doit être réalisée dans les services spécialisés.

Troubles psychologiques de l'enfant et facteurs de vulnérabilité

Données générales

Le plus souvent les enfants mènent une vie normale, leur « qualité de vie » n'étant que rarement entravée par des limitations physiques ou des atteintes neurosensorielles. En revanche, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique, surtout du fait de l'importance de la stigmatisation sociale [28]. La perspective qu'elle soit révélée en dehors du cercle de la famille et la crainte de se faire rejeter sont des sources d'angoisses importantes pour l'enfant comme pour ses parents. Ces enfants ont souvent eu un parcours de vie marqué par des traumatismes précoces (décès, maladie d'un ou deux parents, abandon, adoption intrafamiliale, changement de pays/lieux de vie à des âges différents...). L'adaptation notamment scolaire des jeunes arrivant d'Afrique subsaharienne est également un enjeu. Les secrets de famille s'ajoutent au secret sur la maladie. La non connaissance du diagnostic ou sa révélation tardive à l'adolescence sont des difficultés justifiant un accompagnement pluridisciplinaire soutenu, par les équipes hospitalières mais aussi par des associations dédiées. Ils se défendent de diverses manières : les uns choisissent de mener un combat actif et mettent tout en œuvre pour vivre comme les autres ; les autres peuvent recourir au clivage avec déni de la maladie et non-observance du traitement ; fréquemment ils adoptent des conduites d'évitement, s'isolent socialement, diffèrent des projets affectifs ou d'apprentissage, voire y renoncent.

L'incidence des troubles psychologiques est très variable selon les enfants. La qualité et la sécurité apportées par le milieu familial jouent un rôle considérable dans l'équilibre psychique des enfants et

seront étayées par le suivi en consultation. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisir dans les associations spécialisées pour les enfants ou adolescents séropositifs atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille. Dans ce contexte, il est aussi primordial d'accompagner les parents dans le but de les aider à surmonter la difficulté/l'impossibilité de certains à parler de la maladie avec leurs enfants. L'objectif est alors d'aider le ou les parent(s) infecté(s) à se construire en tant que parent responsable.

Globalement, les résultats scolaires des enfants infectés sont similaires à ceux de la population générale [29]. Même si des psychopathologies comme l'anxiété, la dépression, l'agitation, les troubles de l'attention et de la personnalité peuvent subsister, l'expérience française se démarque nettement des descriptions nord-américaines où l'incidence des troubles du comportement ou symptômes psychiatriques est élevée. En cas de difficulté, il est important d'associer une prise en charge pluridisciplinaire psychologique, sociale et associative au suivi médical de l'enfant.

Annnonce de la séropositivité VIH à l'enfant, information de l'entourage

L'annonce de la séropositivité à l'enfant

Il est souhaitable que l'information de l'enfant sur sa séropositivité soit personnalisée en prenant en compte son niveau de compréhension intellectuelle, son stade de développement, son état clinique et son contexte socio-familial. Conformément à la loi du 4 mars 2002 (droit des malades et information des patients), il est conseillé de commencer le processus d'information dès l'âge scolaire, ou dès les premières questions de l'enfant sur ses traitements en expliquant sa nécessité aux parents. Il existe un consensus pour privilégier une information précoce et graduelle, adaptée à la maturité et aux questionnements de l'enfant.

Les parents et le médecin sont les interlocuteurs privilégiés de cette annonce, même si d'autres professionnels (psychologue, infirmière...), toujours avec l'accord des parents, pourront en reparler avec l'enfant pour apprécier la compréhension et l'impact de ce qui lui a été dit.

Avant l'âge de 10-11 ans, il est préconisé d'utiliser un niveau intermédiaire d'information, qui réalise un compromis entre la nécessité de donner des repères à l'enfant, et le refus exprimé par certains parents d'une révélation complète du diagnostic. À ce stade, les pédiatres en général ne nomment pas le virus ni la maladie : ils évoquent volontiers la notion de défenses immunitaires (assez parlante même aux jeunes enfants) et de microbes ou de virus qui ne peuvent se multiplier grâce au traitement.

À l'âge de 11 ou 12 ans, l'enfant atteint le stade de la pensée formelle : connaître le nom de sa maladie et les éléments de son histoire qui s'y rapportent devient un besoin indispensable pour se structurer et achever de se construire, mais aussi pour mieux comprendre les enjeux de la bonne prise du traitement. Les notions de séropositivité et de Sida peuvent être clairement évoquées en les distinguant bien et en mettant en avant le rôle protecteur des médicaments. Nommer la maladie est l'étape cruciale et incontournable de l'annonce qui doit être achevée avant l'entrée dans la puberté et l'adolescence. C'est à travers son expérience subjective que l'enfant peut progressivement s'approprier l'information et l'intégrer. L'annonce n'est jamais acquise une fois pour toutes : si les parents et le médecin sont soulagés de s'être acquittés d'une mission difficile, ils devront nécessairement la reformuler au cours de l'évolution de l'enfant/adolescent et de ses questions.

L'information de l'entourage et des structures d'accueil

Il n'existe aucune nécessité d'informer les membres d'une structure d'accueil, puisqu'il n'existe pas de mesure particulière à prendre ni pour l'enfant ni pour son entourage. Le droit au secret doit être respecté : une information ne peut être donnée qu'avec l'accord des parents ou du responsable légal et en accord avec l'enfant s'il est informé et en âge de décider ; cette recommandation s'applique aussi au médecin scolaire (circulaire n° 92-194 du 29 juin 1992 J. Lang).

Les frères et sœurs non infectés peuvent aussi être exposés à des difficultés psychologiques. Ils ne sont souvent pas au courant ou tardivement informés de la pathologie VIH concernant un ou plusieurs membres de leur famille.

L'adolescent infecté par le VIH

L'enfant séropositif devenu adolescent

La séropositivité majore les difficultés de construction identitaire inhérentes à l'adolescence. Certains adolescents entrent dans la vie adulte avec un préjudice psychologique important : outre le fait qu'ils sont atteints d'une maladie stigmatisante, certains sont orphelins et assument mal l'histoire familiale dont ils ont hérité. L'expérience d'un rejet provoqué par l'annonce de la séropositivité à un ou une ami(e) est une expérience particulièrement douloureuse de la même façon que l'expérience d'une révélation tardive de la séropositivité. Fragilisés dans leur image de soi, les adolescents se sentent, pour la plupart, contraints à préserver le secret sur leur condition y compris vis-à-vis de leurs amis les plus proches et dans le cadre scolaire. Les groupes de parole pour adolescents séropositifs (au sein des services hospitaliers ou associations) ou des forums de jeunes (Paroles d'ados séropos. Actes 2010 et 2013 des forums nationaux de l'association ADOVIH – adovih@gmail.com) sont efficaces pour échanger et pour se reconnaître dans un groupe d'appartenance. Offrir une écoute « contenante » et chaleureuse dans le cadre de la consultation médicale, permet à l'adolescent d'exprimer ses difficultés et, si besoin, de l'orienter sur une prise en charge psychologique et/ou sur des relais associatifs.

L'observance du traitement chez l'adolescent

Chez l'adolescent, la mauvaise observance du traitement est une prise de risque inhérente à cet âge (transgresser les limites imposées par l'adulte), même si elle peut être aussi l'expression d'une souffrance psychologique. Elle se traduit souvent par un arrêt inopiné du traitement, éventuellement prolongé. Cette étape, presque incontournable dans le développement de l'adolescent séropositif, nécessite un accompagnement pluridisciplinaire. Certains adolescents se comportent comme s'ils avaient besoin de vivre physiquement la maladie pour croire à la réalité du diagnostic. Les adolescents oublient plus facilement de prendre leur traitement pendant les vacances, ou chez leurs amis, car la peur que leur traitement ne révèle à autrui leur infection explique aussi certains oublis, voire des interruptions thérapeutiques volontaires.

Enfin, dans l'univers de non-dit qui l'entoure, ne pas prendre son traitement peut être le seul moyen dont dispose l'adolescent pour s'exprimer tant sur son infection que sur ses problématiques familiales : par ce refus, il amorce le processus de séparation d'avec ses parents qui lui permettra de devenir adulte. Parfois, tomber malade, ou risquer de le devenir, peut servir à se « connecter » à des parents distants ou inexistants. Ceux qui prennent le plus de risques en arrêtant le traitement sur plusieurs mois vivent le plus souvent sans famille, en foyer ou dans une famille où l'on ne parle jamais du virus, où celui-ci est complètement dénié. *A contrario*, un bon niveau de connaissances sur la maladie, souvent associé à une bonne adhésion au traitement, n'est pas une garantie d'observance.

Recommandations relatives à l'observance :

À l'adolescence, il faut privilégier des stratégies robustes, en évitant si possible des molécules à barrière génétique faible

En cas d'observance globalement bonne :

- – être attentif aux adaptations nécessaires : horaires, vacances, simplification galénique chaque fois que possible ;
- – détecter et prévenir les besoins d'affirmation et d'autonomie relevant de la dynamique adolescente.

ATTENTION aux changements de traitements pendant l'adolescence : ne pas chercher à tout prix une « simplification » du traitement notamment en une prise/jour ; ne pas modifier fréquemment le traitement au prétexte que la charge virale n'est pas strictement indétectable.

En cas de mauvaise observance avérée et prolongée :

- reprendre les explications utiles concernant la maladie, le virus, le traitement ;
- ne pas interrompre la prescription d'un traitement antirétroviral et le cas échéant, reprendre la prescription de Sulfaméthoxazole-Triméthoprime si les CD4 sont < 15 % ;
- identifier une carence affective ou une révolte par rapport à la maladie ;
- assurer une écoute qui permettra à l'enfant ou l'adolescent d'exprimer sa souffrance : psychothérapie individuelle, travail avec les associations, thérapie de groupe et/ou groupes de parole pour l'adolescent et sa famille ;
- envisager des mesures administratives et/ou judiciaires, internats, centres médicalisés dans les cas complexes ou la vie du mineur est mise en danger.

Sexualité et prévention

Certains adolescents retardent le début de leur vie sexuelle parce qu'ils ne souhaitent pas révéler leur séropositivité et craignent de contaminer. Malgré tout, une détresse psychologique peut être associée à des conduites à risque, notamment à des rapports non protégés. En revanche lorsque les adolescents sont bien informés et soutenus, ils adoptent des conduites plus sûres.

Il est important d'aborder les questions de sexualité et de prévention, notamment la conduite à tenir en cas d'oubli ou de rupture de préservatif. Le bénéfice d'un traitement antirétroviral efficace sur la diminution du risque de transmission sexuelle doit être évoqué avec l'adolescent, de même que l'absence d'impact notable du VIH sur la fertilité et sur leur capacité de procréation le moment voulu.

La consultation gynécologique, outre l'abord des questions de sexualité et de prévention, facilite la parole de l'adolescente à propos de son apparence physique et de ce qui la gêne dans son corps. Elle peut également aider à la transition entre la prise en charge pédiatrique et le passage en secteur adulte.

Passage des adolescents d'un service de pédiatrie vers un service d'adultes

Ce passage est complexe. Il implique la rupture du lien privilégié que l'adolescent et ses parents entretiennent avec le pédiatre, souvent depuis le début de leur prise en charge, même s'il s'inscrit dans le processus inévitable de la sortie de l'adolescence vers l'âge adulte. La confrontation aux services d'adultes peut être difficile. Le risque que le suivi médical soit interrompu à cette occasion reste important, surtout lorsque l'encadrement familial ou institutionnel est en échec. L'arrêt du suivi et du traitement peut mettre le jeune adulte en situation de risque vital, le retour dans le circuit médical ne se faisant souvent qu'à l'occasion d'une complication grave.

Ce risque vital peut justifier parfois le maintien d'un suivi prolongé en pédiatrie ; cependant, il doit faire réfléchir à de meilleures modalités d'accompagnement spécifiques à cette transition (espaces dédiés aux adolescents, consultations conjointes, médiateurs, infirmières de transition...).

De plus, la préparation à ce passage implique :

- pour le pédiatre, d'anticiper et de préparer l'adolescent à ce passage, de choisir le médecin d'adultes en concertation avec lui et ses parents et de transmettre au jeune la confiance du pédiatre au médecin d'adulte. Dans la mesure du possible, l'équipe ou le médecin choisi doit être différent de celui de ses parents. Par ailleurs, il est préférable de transférer le jeune en service adulte, lorsqu'il est en situation stable sur le plan immunovirologique, ou bien le plus tôt possible après le début d'un échec virologique ; ceci afin d'éviter l'accumulation de mutations de résistance, rendant complexe la tâche du médecin d'adulte ;
- pour le médecin d'adultes, ce passage implique d'être disponible et accueillant, de relancer l'adolescent si le rendez-vous prévu n'a pas eu lieu, de ne pas s'inquiéter du mutisme fréquemment rencontré lors des premiers entretiens et de laisser s'instaurer la relation, enfin de ne pas hésiter à questionner l'adolescent sur son histoire personnelle et à refaire le point sur ses connaissances. Plus qu'une question d'âge, le passage dans un service d'adulte doit prendre sens pour l'adolescent et se faire à l'occasion d'une étape symbolique (fin du cycle scolaire, majorité, déménagement, vie de couple, entrée dans la vie active...). L'étayage psychologique de cette phase délicate doit être maintenu.

Dans tous les cas, la mise en place d'un lien fort entre les équipes de pédiatrie et d'adultes (rôle des médecins eux-mêmes, rôle des Corevih) est primordiale. Ce lien peut être facilité par la désignation par le jeune d'un adulte référent de l'entourage ce d'autant plus que la structure familiale a été repérée comme étant déficiente.

Les adolescents infectés par voie sexuelle

Les données de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) indiquent que si les adolescents de 13-17 ans ne représentent que 1 % du total des découvertes de séropositivité VIH en France ; pour les jeunes de 18 à 24 ans cette proportion est de 11 %. Une contamination par voie sexuelle est majoritairement en cause. Pour les garçons, il s'agit le plus souvent d'une contamination homosexuelle. Deux tiers des filles sont originaires d'Afrique subsaharienne. Chez les filles, la grossesse représente une circonstance fréquente du diagnostic de séropositivité. Filles et garçons sont asymptomatiques dans trois quarts des cas. Plusieurs facteurs sont associés à l'infection. Les antécédents d'abus sexuels chez les filles et de violences physiques, un environnement familial instable et une déficience parentale sont associés à un risque majoré d'infections sexuellement transmissibles (IST) dont le VIH.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

La question de la prostitution peut se poser aussi. L'usage de drogues prédispose à des rapports non protégés et à haut risque. Devant toute découverte de séropositivité VIH chez un adolescent il convient de rechercher des circonstances anamnestiques, sociales, familiales ou comportementales, psychopathologiques ou psychiatriques susceptibles d'avoir favorisé la contamination.

La mise en place d'un suivi régulier est difficile dans ce contexte. Comme pour tout sujet séropositif pour le VIH, le traitement anti-VIH doit être initié sans délai, quel que soit le stade clinique ; le soutien à l'observance doit être particulièrement organisé dans ce contexte. Au-delà de 18 ans il est préférable de débiter un suivi en service adulte. En deçà il est important de prendre en compte l'avis du jeune patient, son degré de maturité, le contexte de l'infection et de son diagnostic et le soutien familial. Se pose souvent la question de l'information des parents chez les mineurs non émancipés. Dans les cas où le refus par le jeune de ce partage d'information aux parents serait susceptible de compromettre une prise en charge urgente, le médecin peut prodiguer ses soins sans les informer, après avoir consigné dans le dossier les éléments de cette décision et demandé que le jeune soit accompagné par une personne de plus de 18 ans de son choix (loi du 4 mars 2002). Quel que soit le lieu du suivi, il est très important d'assurer le dépistage et le suivi de l'ensemble des IST (papillomavirus, chlamydiae, gonococcie, syphilis, herpès). Une consultation et un suivi gynécologique incluant les besoins contraceptifs des jeunes filles sont indispensables. S'agissant des garçons, les données de l'examen clinique peuvent conduire à demander une consultation spécialisée « IST ».

Dans les deux cas, la question de la prévention de la transmission à un ou une partenaire devra être abordée notamment en termes d'usage du préservatif et de prophylaxie post-exposition pour les partenaires. Par ailleurs, le médecin devra anticiper le questionnement sur la procréation et les mesures possibles pour la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH. Un accueil spécifique sera identifié, dans la mesure du possible, accompagné d'un environnement psychologique et social adapté afin de permettre une prise en compte du traumatisme de l'annonce de la séropositivité VIH.

Points forts

- Chaque année en France, 50 enfants de moins de 13 ans sont pris en charge pour une infection à VIH nouvellement diagnostiquée. La plupart de ces enfants sont nés à l'étranger dans des pays de forte endémie. Pour ceux qui sont nés en France, il s'agit soit de séroconversions maternelles tardives, pendant la grossesse et/ou l'allaitement, soit de rares échecs de la PTME, soit d'une absence de dépistage relevant de situations particulièrement complexes, tant au plan psychologique que social.
- Une cinquantaine d'adolescents de moins de 18 ans sont infectés chaque année par voie sexuelle.
- L'essentiel des connaissances dans le traitement des enfants reste extrapolé de l'expérience adulte. Toutefois, certaines spécificités de la prise en charge chez l'enfant justifient la conduite d'études pédiatriques adaptées.
- D'importants efforts doivent être poursuivis par l'industrie pharmaceutique dans le développement de formes galéniques adaptées à la pédiatrie.
- Tous les enfants infectés par le VIH relèvent d'un traitement antirétroviral.
- L'annonce du diagnostic à l'enfant est basée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel. Il est souhaitable que l'information complète soit achevée avant la fin de la puberté.
- L'adolescence est presque toujours une période difficile, pour l'appropriation du diagnostic et de ses implications et pour l'observance thérapeutique.

Le groupe d'experts recommande :

- de prendre en charge les enfants infectés par le VIH dans un centre spécialisé pédiatrique ;
- d'initier le plus tôt possible un traitement antirétroviral chez tout enfant infecté par le VIH-1 (AII). Ce traitement est à initier sans délai (dans les 2 semaines) dans les situations suivantes :
 - chez tous les enfants de moins de 24 mois (AI) ;
 - chez les enfants de plus de 24 mois symptomatiques (CDC B ou C) (AI) ; ou asymptomatiques ou peu symptomatiques (CDC N ou A) ayant des CD4 < 750/mm³ (20 %) entre 2 et 3 ans ou < 500/mm³ (20 %) entre 3 et 5 ans ou < 200/mm³ (15 %) après 5 ans (AI).
- de privilégier en traitement d'initiation, chez l'enfant de moins de 6 ans une trithérapie incluant un IP/r compte tenu de la barrière génétique élevée et des problèmes d'observance chez l'enfant (A) chez l'enfant de 6 à 12 ans une trithérapie incluant un IP/r ou le DTG et chez l'enfant à partir de 12 ans une trithérapie incluant le DTG, l'EVG/cobicistat, la RPV ou un IP/r ;
- de réaliser un dosage sanguin des ARV en cas d'intolérance, d'échec virologique et lors de l'utilisation de molécules hors AMM pédiatrique (AIII) ;
- de reprendre régulièrement avec l'adolescent les informations concernant le traitement et la maladie ainsi que les questions sur la sexualité, les moyens de prévention de la transmission (dont le traitement) et la procréation (A) ;
- de mettre en place un accompagnement psychologique et social destiné à rassurer :
 - les familles, en les aidant particulièrement dans le processus d'annonce du diagnostic à l'enfant et leur construction en tant que parents responsables ;
 - les enfants, en les aidant à s'approprier la maladie et son traitement ;
 - les adolescents, en les accompagnant dans leur construction identitaire.
- de mettre en place une bonne coordination entre les structures pédiatriques et adultes lors de la transition (AIII) ; de mettre en place à cet effet au moins une des modalités d'accompagnement spécifiques à cette transition (espaces dédiés aux adolescents, consultations conjointes, médiateurs, infirmières de transition...) et de poursuivre un suivi à long terme des adultes infectés pendant l'enfance ;
- d'être très attentif au suivi des jeunes contaminés sexuellement qui constituent une population vulnérable chez qui le risque de rupture de suivi est élevé.

Annexes

Tableau 1. Classification 1994 de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant (CDC, Centers for Diseases Control)

A : Classification clinique (résumée)

Catégorie N : *Asymptomatique*.

Catégorie A : *Symptômes mineurs* : lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL et/ou bronchiques récidivantes.

Catégorie B : *Symptômes modérés* (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, leiomyosarcome.

Catégorie C : *Symptômes sévères* : infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie.

La classification clinique (N, A, B, C) est croisée avec une classification biologique (I, II, III).

B : Évaluation du degré de déficit immunitaire, basé sur le taux de lymphocytes CD4 en fonction de l'âge (exprimé en valeur absolue et en pourcentage)

		CD4 selon l'âge		
		<12 mois	1-5 ans	6-12 ans
I	Pas de déficit immunitaire			
	Pourcentage (%)	≥25	≥25	≥25
	Valeur absolue (/mm ³)	≥1 500	≥1 000	≥ 500
II	Déficit immunitaire modéré			
	Pourcentage (%)	15-24	15-24	15-24
	Valeur absolue (/mm ³)	750-1499	500-999	200-499
III	Déficit immunitaire sévère			
	Pourcentage (%)	< 15	<15	<15
	Valeur absolue (/mm ³)	<750	<500	< 200

Source : Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998 ; 47 RR-4, 1-38.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

Tableau 2. Posologie et présentation des antirétroviraux chez l'enfant

Molécules	Formes galéniques disponibles	Âge minimal AMM	Posologies selon l'AMM
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse			
Abacavir Ziagen®	solution buvable 20mg/ml cp 300mg	3 mois ¹	En solution buvable 8 mg/kg x2/j ¹ (max. 300mg x2/j) En comprimés¹: 14-21kg : ½ cp x2/j 21-30kg : ½ cp matin et 1 cp soir > 30kg : 1 cp x2/jour
Abacavir + lamivudine Kivexa®	cp 600/300 mg	12 ans et poids ≥ 40kg	1 cp/j
Abacavir + lamivudine + zidovudine Trizivir®	cp 300/150/300 mg	18 ans	1 cp x2/j
Emtricitabine Emtriva®	solution buvable 10mg/ml gél. 200mg	4 mois	En solution buvable : 6mg/kg x1/j (max. 240mg/j) En gélules : Poids > 33kg : 1 gél./j Bioéquivalence cp/sol.buvable = 200/240)
Emtricitabine + tenofovir Truvada®	cp 200mg/245mg	12 ans	1 cp/j
Emtricitabine + ténofovir alafénamide Descovy®	cp 200mg/10mg et 200mg/25mg	12 ans et poids ≥35kg	Si co-administration avec atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, lopinavir/ritonavir : 1 cp/j à 200mg/10mg Si co-administration avec dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapine, rilpivirine, raltégravir 1 cp/j à 200mg/25mg
Lamivudine Epivir®	solution buvable 10mg/ml cp 150, 300mg	3 mois ^{1,2}	En solution buvable : > 3 mois : 4 mg/kg x2/j (max. 150mg x2/j) ¹ En comprimés : 14-21kg : ½ cp à 150mg x2/j 21-30kg : ½ cp à 150mg matin et 1 cp à 150mg soir > 30kg : 1 cp à 150mg x2/jour
Ténofovir Viread®	Granulés 33mg de ténofovir disoproxil/cuiller mesure cp contenant 123, 163, 204, 245mg de ténofovir disoproxil (soit respectivement 150, 200, 250 et 300mg de fumarate de ténofovir disoproxil) (possibilité d'administration des cp après délitement dans de l'eau, du jus d'orange ou du jus de raisin)	2 ans	En granulés : 6.5mg/kg de ténofovir disoproxil x1/j, soit : 10-12kg : 65mg = 2 cuillers/j 12-14kg : 82mg = 2.5 cuillers/j 14-17kg : 98mg = 3 cuillers/j 17-19kg : 114mg = 3.5 cuillers/j 19-22kg : 131mg = 4 cuillers/j 22-24kg : 147mg = 4.5 cuillers/j 24-27kg : 163mg = 5 cuillers/j 27-29kg : 180mg = 5.5 cuillers/j 29-32kg : 196mg = 6 cuillers/j 32-34kg : 212mg = 6.5 cuillers/j 34-35kg : 229mg = 7 cuillers/j >35kg : 245mg = 7.5 cuillers/j En comprimés : 6-12 ans et 17-22kg : 1 cp à 150mg /j 6-12 ans et 22-28kg : 1cp à 200mg/j 6-12 ans et 28-35kg : 1cp à 250mg/j ≥12 ans et > 35kg : 1cp à 300mg/j

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse			
Zidovudine Retrovir®	solution buvable 10mg/ml gél. 100, 250mg	Naissance	En solution buvable : 4-8kg : 12mg/kg x2/j 9-29kg : 9mg/kg x2/j (max. 300mg x2/j) En gélules: 8-13kg : 1 gél. 100mg x2/j 14-21kg : 1 gél. 100mg matin + 2 gél. 100mg soir 22-29kg : 2 gél. 100mg x2/j (ou 1 gél. 250mg x2/j si poids 28-30kg) > 30kg : 1 gél 250mgx2/j
Zidovudine + lamivudine Combivir®	cp 300/150 mg	12 ans	14-21kg : ½ cp x2/j 21-30kg : ½ cp matin et 1 cp soir > 30kg : 1 cp x2/jour
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse			
Efavirenz Sustiva®	solution buvable 30mg/ml gél. 50, 100, 200mg cp 600mg	3 ans et poids ≥15kg	En sol. buvable : 13-14.9kg : 3-5 ans : 12ml x1/j ≥ 5ans : 9ml x1/j 15-19.9kg : 3-5 ans : 13ml x1/j ≥ 5ans : 10ml x1/j 20-24.9kg : 3-5 ans : 15ml x1/j ≥ 5ans : 12ml x1/j 25-32.4kg : 3-5 ans : 17ml x1/j ≥ 5ans : 15ml x1/j 32.5-40kg : 17ml x1/j > 40kg : 24ml x1/j En gélules/comprimés : 13-14.9kg : 200mg x1/j 15-19.9kg : 250mg x1/j 20-24.9kg : 300mg x1/j 25-32.4kg : 350mg x1/j 32.5-40kg : 400mg x1/j >40kg : 600mg x1/j
Etravirine Intelence®	cp 25, 100, 200mg (possibilité d'administration des cp après dispersion dans un verre d'eau)	6 ans et poids ≥16kg	16-20kg : 100mg x2/j 20-25kg : 125mg x2/j 25-30kg : 150mg x2/j >30kg : 200mg x2/j
Nevirapine Viramune®	solution buvable 10mg/ml cp 200mg cp LP 100, 400mg	2 mois (3 ans pour forme LP)	En sol. buvable ou comprimés³ : ≤ 8 ans : 4mg/kg x1/j pendant 2 semaines puis 7mg/kg x2/j > 8 ans : 4mg/kg x1/j pendant 2 semaines (max. 200mg/j) puis 4 mg/kg x2/j (max. 200 mg x2/j) En comprimés à libération prolongée (à n'utiliser qu'après la période d'initiation de 2 semaines) < 8 ans et 12.5-17.8kg : 200mg x1/j < 8 ans et 17.9-24.9kg : 300mg x1/j < 8 ans et ≥ 25kg : 400mg x1/j ≥ 8 ans et 17.9-31.2kg : 200mg x1/j ≥ 8 ans et 31.3-43.7kg : 300mg x1/j ≥ 8 ans et ≥ 43.8kg : 400mg x1/j
Rilpivirine Edurant®	cp 25mg	12 ans	1 cp/j

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

Inhibiteurs de protéase			
Atazanavir Reyataz®	gél 150, 200, 300mg	6 ans	15-20kg : 150mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) ⁴ 20-40kg : 200 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) ⁴ ≥ 40kg : 300 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) ⁴
Darunavir Prezista®	suspension buvable 100mg/ml comprimés 75, 150, 400, 600, 800mg	3 ans et poids ≥ 15kg	Patient naïf d'antirétroviraux: En suspension buvable : 15-30kg : 6ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) 30-40kg : 6.8ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) ≥ 40kg : 8ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) En comprimés : 15-30kg : 600mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) 30-40kg : 675mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) ≥ 40kg : 800mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) Patient prétraité par des antirétroviraux (possibilité d'administration en 1 prise /j si absence de mutation de résistance au darunavir, virémie VIH-1 < 5 log₁₀ copies/ml et CD4 > 100/mm³) : En suspension buvable : 15-30kg : 3.8ml x2/j (+ ritonavir 50mg ⁵ x2/j) ou 6ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) 30-40kg : 4.6ml x2/j (+ ritonavir 60mg ⁵ x2/j) ou 6.8ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) ≥ 40kg : 6ml x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) ou 8ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) En comprimés : 15-30kg : 375mg x2/j (+ ritonavir 50mg ⁵ x2/j) ou 600mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) 30-40kg : 450mg x2/j (+ ritonavir 60mg ⁵ x2/j) ou 675mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) ≥ 40kg : 600mg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) ou 800mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j)
Fosamprenavir Telzir®	solution buvable 50mg/ml cp 700mg	6 ans	25-32kg : 18mg/kg x2/j (+ ritonavir 3mg/kg x2/j) ⁴ 33-38kg : 18mg/kg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) ⁴ ≥ 39kg : 1 cp x2/j (+ ritonavir 100 mg x2/j) ⁴
Lopinavir/ ritonavir Kaletra®	solution buvable 80mg lopinavir/ 20mg ritonavir/ml cp 100/25mg, 200/50mg (à ingérer intacts)	14 jours Et 42 SA	En sol. buvable^{6,7} : 14 j-6 mois : 300 mg/m ² lopinavir x 2/j >6 mois-<18 ans : 230mg/m ² lopinavir x2/j (max. 400mg x2/j) Pour la FDA, 230mg/m ² chez l'enfant naïf et 300mg/m ² x2/j chez l'enfant prétraité Si co-administration avec efavirenz/nevirapine, augmenter à 300mg/m ² de lopinavir x2/j En comprimés⁷ : Surface corporelle = 0.5-0.9m ² : 200mg x2/j Surface corporelle = 0.9-1.4m ² : 300mg x2/j Surface corporelle ≥ 1.4m ² (ou poids ≥ 40kg) : 400mg x2/j
Saquinavir Invirase®	gél. 200mg cp. 500mg	16 ans	500mg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) pendant 7 jours puis 1000mg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j)
Tipranavir Aptivus®	solution buvable 100mg/ml capsules 250mg	2 ans	En sol. buvable : 375mg/m ² x2/j (+ ritonavir 150mg/m ² x2/j) En capsules (si âge ≥ 12 ans) : 2cp x2/j (+ ritonavir 200mg x2/j)
Ritonavir Norvir®	Poudre pour suspension buvable sachets de 100mg à mettre en suspension dans 9.4ml de liquide ou (en cas d'administration de 100mg/prise) mélanger la totalité du sachet sur une petite quantité d'aliment semi-liquide. comprimés 100mg (à ingérer intacts)	2 ans	A n'utiliser qu'en « booster » des autres inhibiteurs de protéase
Inhibiteurs de fusion			
Enfuvirtide Fuzeon®	90mg/ml (injections sous-cutanées)	6 ans	2mg/kg x2/j

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

Inhibiteurs de l'intégrase			
Dolutegravir Tivicay®	cp 10mg, 25mg (non commercialisés en 2017) cp 50mg	6 ans et poids ≥ 15kg	Enfant sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase 15-<20kg : 20 mg x1/j (2 cp de 10 mg) 20-<30 kg: 25 mg x1/j 30-<40kg : 35 mg x1/j (1cp 10 mg + 1 cp 25 mg) ≥ 40kg : 50 mg x1/j Enfant avec résistance confirmée ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase 30-<40kg : 35mg x2/j ≥ 40kg : 50mg x2/j
Raltégravir Isentress®	granulés pour suspension buvable sachets de 100mg (diluer la totalité du sachet dans 5ml d'eau - > concentration de la solution buvable de 20mg/ml) cp à croquer (sécables) 25, 100mg cp pelliculé 400mg	4 semaines et poids ≥ 3 kg	En granulés pour suspension buvable (enfant <12 ans) : 3-4 kg : 1ml x2/j 4-6kg : 1.5ml x2/j 6-8kg : 2ml x2/j 8-11kg : 3ml x2/j 11-14kg : 4ml x2/j 14-20kg : 5ml x2/j En comprimés à croquer (enfant < 12 ans): 11-14kg : 75mg x2/j 14-20kg : 100mg x2/j 20-28kg : 150mg x2/j 28-40kg : 200mg x2/j ≥ 40kg : 300mg x2/j En comprimés pelliculés (enfant de poids ≥ 25kg) : 1 cp de 400mg x2/j Attention ! Il n'existe pas de bioéquivalence de dose entre les granulés pour suspension buvable, les comprimés à croquer et les comprimés pelliculés.
Antagonistes du corécepteur CCR5			
Maraviroc Celsentri®	cp 150, 300mg	18 ans	150 à 600mg x2/j selon les antirétroviraux associés
Associations combinées de plusieurs antirétroviraux de classes thérapeutiques différentes			
Dolutegravir + abacavir + lamivudine Triumeq®	Cp 50mg/600mg/300mg	12 ans et poids ≥40kg	1 cp/j
Efavirenz + emtricitabine + ténofovir Atripla®	cp 600/200/245mg	18 ans	1 cp/j
Elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir Stribild®	cp 150/150/200/245mg	12 ans et poids ≥35kg	1 cp/j
Elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir alafénamide Genvoya®	cp 150/150/200/10mg	12 ans et poids ≥35kg	1 cp/j
Rilpivirine + emtricitabine + ténofovir Eviplera®	cp 25/200/245mg	18 ans	1 cp/j
Rilpivirine + emtricitabine + ténofovir alafenamide Odefsey®	cp 25/200/25 mg	12 ans et poids ≥35kg	1 cp/j
Darunavir+cobicistat+emtricitabine+ténofovir alafenamide Symtuza®	cp 800/150/200/10 mg	12 ans et poids ≥40kg	1 cp/j

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

¹ Possibilité d'administration de lamivudine et abacavir en 1 prise quotidienne (même posologie journalière totale) chez l'enfant ≥ 3 mois

² Posologies de lamivudine proposées chez le nourrisson (Bouazza N et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011):

- âge < 8 semaines : 4mg/kg/jour
- âge 8-16 semaines : 5mg/kg/jour
- âge 16-25 semaines : 6mg/kg/jour

³ Posologies de nevirapine proposées pour les enfants de 3-10kg (Foissac F et al, *Br J Clin Pharmacol.* 2013) :

- * Poids 3 – 6kg : 75mg x2/j
- * Poids 6 – 10kg : 100mg x2/j

⁴ Possibilité, dans certaines circonstances particulières, d'administrer l'atazanavir et le fosamprénavir sans « boost » de ritonavir. Cependant, cela entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'atazanavir et de fosamprénavir, avec un risque de baisse d'efficacité du traitement antirétroviral. Lorsque l'atazanavir et le fosamprénavir sont prescrits sans co-administration de ritonavir, il convient **d'augmenter d'emblée** leurs posologies quotidiennes et d'effectuer **impérativement** une surveillance rapprochée de leurs dosages plasmatiques. Par ailleurs, l'atazanavir sans « boost » de ritonavir ne doit pas être prescrit en cas de co-administration de ténofovir (risque de diminuer les concentrations plasmatiques d'atazanavir).

⁵ Possibilité de substituer la forme buvable (sachets) de ritonavir par 1 cp de 100mg chez l'enfant de poids ≥ 20 kg (même si le changement de galénique implique une augmentation de la dose administrée).

⁶ Posologies de lopinavir (**contre-indiqué chez le prématuré**) proposées pour les enfants de poids ≤ 10 kg (Urien S et al, *Br J Clin Pharmacol.* 2011):

- * poids 2 – 6kg : 80mg x2/j
- * poids 6-10kg : 120mg x2/j

⁷ Equivalence des posologies de lopinavir en mg/m² et mg/kg

- * Poids < 15kg : 230mg/m² \approx 12mg/kg et 300mg/m² \approx 13mg/kg
- * Poids ≥ 15 kg et < 40kg, 230mg/m² \approx 10mg/kg et 300mg/m² \approx 11mg/kg

Références

1. Heraud-Bousquet, V., et al., *A three-source capture-recapture estimate of the number of new HIV diagnoses in children in France from 2003-2006 with multiple imputation of a variable of heterogeneous catchability*. BMC Infect Dis, 2012. 12: p. 251.
2. Warszawski, J., et al., *Long-term nonprogression of HIV infection in children: evaluation of the ANRS prospective French Pediatric Cohort*. Clin Infect Dis, 2007. 45(6): p. 785-94.
3. Judd, A., et al., *Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe*. HIV Med, 2017. 18(3): p. 171-180.
4. Babiker, A., et al., *First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial*. Lancet Infect Dis, 2011. 11(4): p. 273-83.
5. Cohen, S., et al., *Long-term response to combination antiretroviral therapy in HIV-infected children in the Netherlands registered from 1996 to 2012*. AIDS, 2013. 27(16): p. 2567-75.
6. Violari, A., et al., *Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants*. N Engl J Med, 2008. 359(21): p. 2233-44.
7. Puthanakit, T., et al., *Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial*. Lancet Infect Dis, 2012. 12(12): p. 933-41.
8. Schomaker, M., et al., *When to start antiretroviral therapy in children aged 2-5 years: a collaborative causal modelling analysis of cohort studies from southern Africa*. PLoS Med, 2013. 10(11): p. e1001555.
9. Picat, M.Q., et al., *Predicting patterns of long-term CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a cohort-based modelling study*. PLoS Med, 2013. 10(10): p. e1001542.
10. Luzuriaga, K., et al., *HIV type 1 (HIV-1) proviral reservoirs decay continuously under sustained virologic control in HIV-1-infected children who received early treatment*. J Infect Dis, 2014. 210(10): p. 1529-38.
11. Lundgren, J.D., et al., *Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. N Engl J Med, 2015. 373(9): p. 795-807.
12. Trocme, N., et al., *[Viral failure in infants perinatally infected with HIV: A double punishment]*. Arch Pediatr, 2017. 24(4): p. 317-326.
13. Boyd, K., et al., *Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children*. AIDS, 2010. 24(8): p. 1213-7.
14. Frange, P., M.L. Chaix, and S. Blanche, *Preserving future therapeutic options: should we limit the lamivudine use in young HIV-1 infected children initiating first-line HAART?* AIDS, 2013. 27(2): p. 151-4.
15. *Pharmacokinetic study of once-daily versus twice-daily abacavir and lamivudine in HIV type-1-infected children aged 3-<36 months*. Antivir Ther, 2010. 15(3): p. 297-305.
16. Gaur, A.H., et al., *Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naive, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial*. Lancet HIV, 2016. 3(12): p. e561-e568.
17. Violari, A., et al., *Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children*. N Engl J Med, 2012. 366(25): p. 2380-9.
18. Lowenthal, E.D., et al., *Association between efavirenz-based compared with nevirapine-based antiretroviral regimens and virological failure in HIV-infected children*. JAMA, 2013. 309(17): p. 1803-9.
19. Shubber, Z., et al., *Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis*. AIDS, 2013. 27(9): p. 1403-12.
20. Briand, C., et al., *Efficacy and tolerance of dolutegravir-based combined ART in perinatally HIV-1-infected adolescents: a French multicentre retrospective study*. J Antimicrob Chemother, 2017. 72(3): p. 837-843.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

21. Viani, R.A., C. ; Fenton, T. ; Acosta, EP. ; Hazra, R., Townley, E. Steimers, D. ; Min, S. ; Wiznia, A., *P1093 Study team, safety, pharmacokinetics and efficacy of Dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents : forty-eight-week results from IMPAACT P1093*. *Pediatr Infect Dis J*, 2015.
22. Trocme, N., et al., [*Factors impacting on antiretroviral therapy compliance in HIV positive adolescents*]. *Arch Pediatr*, 2002. 9(12): p. 1241-7.
23. Haberer, J. and C. Mellins, *Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy*. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2009. 6(4): p. 194-200.
24. Aupiais, C., et al., *Interruption of cART in clinical practice is associated with an increase in the long-term risk of subsequent immunosuppression in HIV-1-infected children*. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. 33(12): p. 1237-45.
25. Bwakura-Dangarembizi, M., et al., *A randomized trial of prolonged co-trimoxazole in HIV-infected children in Africa*. *N Engl J Med*, 2014. 370(1): p. 41-53.
26. Claret-Teruel, G., et al., *Impact of human immunodeficiency virus coinfection on the progression of mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection*. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. 30(9): p. 801-4.
27. Simard, E.P., et al., *Long-term cancer risk among people diagnosed with AIDS during childhood*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012. 21(1): p. 148-54.
28. Funck-Brentano, I.V., F. ; Blanche, S., *Différences et normalités dans l'infection à VIH de l'enfant et de l'adolescent : une problématique identitaire complexe*. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2009. 57: p. 303-15.
29. Dollfus, C., et al., *Long-term outcomes in adolescents perinatally infected with HIV-1 and followed up since birth in the French perinatal cohort (EPF/ANRS CO10)*. *Clin Infect Dis*, 2010. 51(2): p. 214-24.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

• Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

- I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.
- II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
- III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **février 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>