

# 9

## Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH

*(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 8.)*

Le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France est estimé à environ 1 500. À titre de comparaison, l'OMS estime que près de 2 000 enfants sont contaminés chaque jour dans le monde, principalement en Afrique subsaharienne. Grâce au traitement préventif de la transmission mère-enfant durant la grossesse, pas plus de 10 à 20 nouveau-nés infectés sont diagnostiqués chaque année en France ces dernières années, auxquels il faut toutefois ajouter les enfants nés en pays de forte endémie récemment arrivés en France. Une étude réalisée entre 2000 et 2005 dans un centre parisien a montré que les enfants migrants sont parfois diagnostiqués à un stade avancé de l'infection, malgré un séjour en France pouvant remonter à plusieurs années [1]. Un effort de sensibilisation des pédiatres et généralistes à la pratique du dépistage chez l'enfant est donc souhaitable. Il est important de signaler le dénuement social, psychologique et administratif de nombreuses familles concernées – d'origine africaine pour la plupart –, justifiant le recours à un accompagnement multidisciplinaire. À ces enfants infectés en période périnatale s'ajoutent une centaine d'adolescents infectés annuellement par voie sexuelle et suivis pour la plupart en médecine adulte.

La complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances et le faible nombre d'enfants infectés en France imposent que le suivi thérapeutique se fasse dans un centre spécialisé.

S'il existe quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antiviraux, les objectifs généraux sont les mêmes que chez l'adulte, notamment en termes d'objectif d'une charge virale plasmatique qui doit être indétectable durablement. L'essentiel des connaissances reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes, qu'il importe donc de bien connaître avant de prendre en charge un enfant. Des progrès indéniables ont été faits ces dernières années dans la mise à disposition de formes pédiatriques des antiviraux. La plupart d'entre eux – mais pas tous – sont désormais disponibles sous formes buvables. D'importants efforts doivent toutefois encore être faits par l'industrie pharmaceutique : certaines suspensions buvables sont d'un goût exécrable et/ou d'un volume à ingérer trop important, les comprimés ou gélules n'ont le plus souvent qu'une formulation unique, non sécable, inadaptée à l'enfant, tant dans la dose administrée qu'en raison de la difficulté d'ingestion. Enfin, le délai légitime entre l'obtention de l'AMM pour l'adulte et son extension à l'enfant est parfois beaucoup trop long, obligeant à des prescriptions hors AMM fondées sur des données de pharmacocinétique et de tolérance insuffisantes. Depuis le précédent rapport, quelques données de pharmacocinétique et de tolérance complémentaires sont disponibles pour le lopinavir/r [2-4], le nelfinavir [5-7], l'indinavir [8], le ténofovir [9-13], la lamivudine [14], l'abacavir [15], la stavudine [16], l'efavirenz [17-21], l'enfuvirtide [22]. Une

seule est disponible pour l'atazanavir [23] alors que cette molécule a une AMM pour l'adulte depuis 2004. Aucune donnée n'est publiée à ce jour pour le darunavir et le raltégravir, pourtant récemment approuvés chez l'adulte (*voir* Annexe 1 : les différentes molécules utilisables chez l'enfant : formes galéniques, statut AMM et doses).

## PROFIL ÉVOLUTIF DE L'INFECTION DE L'ENFANT

La maladie de l'enfant est d'évolution bimodale : en l'absence de traitement, environ 15 p. 100 des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère, souvent associée à une encéphalopathie (IIa). Les autres enfants ont un profil évolutif peu différent de celui de l'adulte, avec un risque cumulatif de Sida de l'ordre de 4 à 5 p. 100 par an (IIa). Comme chez l'adulte, une proportion significative d'enfants ont une infection lentement évolutive. Avant l'ère des antirétroviraux, la proportion d'enfants dont les CD4 restaient constamment supérieurs à 15 p. 100 était de l'ordre de 30 p. 100 à l'âge de 7 ans et de 15 p. 100 à 10 ans dans l'enquête périnatale française (EPF) [24]. Les données concernant le profil évolutif des enfants récemment infectés, en dépit de l'utilisation de la prophylaxie antirétrovirale durant la grossesse, sont discordantes. Un profil évolutif plus sévère est signalé dans certaines cohortes mais non retrouvé dans d'autres [25]. La classification CDC utilisée en pédiatrie est détaillée en annexe 2.

## GÉNÉRALITÉS SUR LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL EN PÉDIATRIE

L'objectif général du traitement chez l'enfant est le même que chez l'adulte : la réduction durable de la charge virale au-dessous des seuils de détection, seul garant de l'absence de sélection de mutation de résistance et d'une efficacité virologique, immunologique et clinique à long terme. En l'état actuel des connaissances, le traitement est maintenu le plus longtemps possible, sous réserve de sa bonne tolérance et de l'adhésion de l'enfant et de sa famille. Malgré les difficultés à faire accepter à un enfant une multithérapie antirétrovirale sur une longue durée et les quelques divergences entre les différentes recommandations internationales, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure. Celle-ci a pu être mesurée dans différents registres ou cohortes où la mortalité des enfants infectés correctement traités est devenue quasi nulle depuis 2 à 3 ans, au moins dans les pays industrialisés (IIa) [26, 27]. Depuis le précédent rapport, plusieurs études ont pleinement confirmé ce bénéfice [28-35]. Les premières évaluations thérapeutiques chez l'enfant montraient une proportion importante d'enfants ayant une suppression insuffisante de la répllication virale plasmatique par rapport à l'adulte [36]. Les difficultés d'adhésion à des associations médicamenteuses complexes et parfois mal tolérées étaient à l'origine de la plupart de ces résultats virologiques insuffisants. Une utilisation à des doses suboptimales de certaines molécules, par méconnaissance de leur pharmacologie pédiatrique, pouvait être aussi à l'origine d'une partie de ces échecs virologiques. Le risque majeur de cette répllication résiduelle est, comme chez l'adulte, l'émergence de résistance virale dont l'incidence en pédiatrie commence à être évaluée dans des grandes séries [37, 38]. Les premiers résultats publiés reflétaient une expérience déjà ancienne qui ne correspond plus à celle actuellement constatée dans les centres spécialisés. Des données récentes suggèrent en effet une amélioration très substantielle des résultats virologiques ces dernières années, tant pour les enfants dont le traitement a été initié récemment que pour les enfants traités depuis longtemps par plusieurs lignes thérapeutiques successives. La proportion d'enfants

ayant une charge virale plasmatique indétectable sous traitement est désormais similaire à celle observée chez l'adulte. Une meilleure connaissance des molécules, de leur biodisponibilité chez l'enfant, de leurs effets secondaires, la mise à disposition de molécules plus puissantes et surtout un meilleur accompagnement de l'enfant et de sa famille aux différentes phases du traitement – en résumé une meilleure prescription – rendent compte de ces progrès.

## NÉCESSITÉ D'UNE ÉVALUATION À TRÈS LONG TERME

La quasi-disparition de la morbidité et de la mortalité secondaire au déficit immunitaire sous traitement antirétroviral montre bien que la correction ou la prévention de la baisse du taux de lymphocytes CD4 est un objectif réalisable dans la plupart des cas. La principale question est désormais centrée sur l'efficacité à long terme de ces traitements ainsi que sur leur impact bénéfique ou délétère sur les nombreux organes ou systèmes cellulaires (cerveau, rein, foie, os, endothélium vasculaire...) concernés par les effets directs ou indirects de l'infection. Cette évaluation devra parallèlement prendre en compte la toxicité des antiviraux, jusqu'à présent uniquement évaluée sur de courtes périodes de temps. Cette réflexion, commune à celle de la médecine adulte, devra tenir compte des spécificités d'un organisme en développement. La participation des adolescents et jeunes adultes aux différents protocoles de recherche en cours est encouragée.

## STRATÉGIES D'UTILISATION DES ANTIRÉTROVIRAUX CHEZ L'ENFANT ET SUIVI DES ENFANTS INFECTÉS PAR LE VIH

### Mise au traitement antirétroviral initial

En dehors des études de pharmacologie, les données disponibles en pédiatrie sont, pour la plupart, des analyses observationnelles non comparatives résumant l'expérience d'un centre, d'un réseau ou l'expérience acquise autour d'une molécule ou d'une association [39-47]. À l'exception notable d'une étude récemment présentée (en cours de publication) concernant le traitement précoce des nouveau-nés infectés (*voir plus loin*), aucune des études pédiatriques publiées ces deux dernières années n'apporte aujourd'hui un niveau de preuve suffisant (la) pour recommander un choix de molécules, le moment optimal de début de traitement, d'arrêt ou de changement. Pour des raisons évidentes, ces études contrôlées comparatives à large échelle sont rares, longues à mener, et leurs résultats sont parfois obsolètes au moment de leurs publications. L'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant reste donc largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte, indissociables de la pratique pédiatrique. Le seul aspect très spécifique 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.

#### *Enfant de plus de 12 mois*

Lorsque l'enfant est symptomatique, le traitement antirétroviral est recommandé, quel que soit le niveau des paramètres immunovirologiques (stades B et C de la classification CDC).

Chez l'enfant asymptomatique, comme chez l'adulte, l'évaluation pronostique et la décision thérapeutique sont basées 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 valeurs absolues du taux de CD4 (pourcentage élevé dans le contexte d'une lymphopénie ou l'inverse) incitent à considérer les deux expressions de ce paramètre et à se fonder sur le moins bon des deux en cas de discordance (III). Une importante méta-analyse a apporté des données précises sur le risque évolutif attaché à différents niveaux de CD4 ou de charge virale en fonction de l'âge (IIa) [48]. Elle confirme que les seuils de risque d'une infection opportuniste sont plus élevés dans les premières années de vie : ainsi, le risque de Sida à 12 mois devient significatif pour des valeurs de CD4 inférieures à 15 p. 100 pour les plus de 5 ans, 20 p. 100 pour les 2-5 ans, 30 p. 100 pour les 1-2 ans et 35 p. 100 pour les moins d'un an. Cette différence est aussi constatée pour la charge virale plasmatique : celle-ci est prédictive d'un risque significatif de Sida à 12 mois à partir de 4,5 log pour les plus de 2 ans mais les valeurs les plus basses restent associées à un risque pour les moins de deux ans. Certaines limites et biais de cette étude doivent atténuer son application à la lettre dans des recommandations de mise sous traitement antiviral. L'interprétation de la valeur prédictive de ces deux paramètres doit être fondée sur plusieurs tests et sur un profil évolutif plutôt que sur une seule valeur. La recherche de nouveaux marqueurs prédictifs en pédiatrie doit être poursuivie, surtout chez le très jeune enfant.

Les seuils de CD4 en deçà desquels un traitement antirétroviral est formellement recommandé ont été légèrement relevés par rapport aux dernières recommandations 2006. Aucune évaluation comparative de la spécificité ni de la sensibilité de ces différents seuils n'est encore disponible en pédiatrie. Cette propension à initier un traitement plus tôt dans la vie d'un enfant encore asymptomatique et n'ayant que des perturbations immunitaires modestes témoigne d'une plus grande facilité de maniement de ces traitements et la constatation – non formellement argumentée – du mieux-être général des enfants traités précocement. Elle est aussi largement influencée par les données récentes issues de l'expérience chez l'adulte. Ainsi, le seuil de CD4 proposé pour une indication de traitement est désormais de 25 p. 100 pour les enfants de 1 à 3 ans et de 20 p. 100 pour les enfants de plus de 3 ans. La qualité de la reconstitution immunitaire sous traitement selon l'âge ou le taux initial de CD4 est discordante selon les études (IIa) [49-52].

### *Enfant de moins de 12 mois*

Le problème majeur est ici d'éviter le développement d'une forme précoce et sévère de l'infection. Chez le nouveau-né infecté, la réplication virale initiale atteint en quelques semaines des valeurs parfois très élevées ( $> 10^7$  copies d'ARN VIH/ml) avec une décroissance nettement plus lente que chez l'adulte en primo-infection. Les enfants atteints d'une forme précoce et sévère ont en moyenne des charges virales plus élevées dans les premières semaines et mois de vie, mais la grande dispersion des valeurs rend l'analyse individuelle difficile. Les résultats virologiques à la naissance, (PCR ADN positive avant J7 ; ARN VIH plasmatique supérieur à  $10^6$ /ml), des CD4 inférieurs à 30 p. 100, la présence de signes cliniques chez l'enfant dès la naissance (hépatosplénomégalie, adénopathie) et une co-infection à CMV, ainsi que le stade avancé de la maladie maternelle sont associés à un risque plus élevé d'évolution précoce et sévère (IIa). Plusieurs études observationnelles ont mis en évidence un bénéfice du traitement antirétroviral précoce avant l'âge de 3 à 6 mois sur le risque d'évolution précoce et sévère, encéphalopathie incluse [53-58]. Ce bénéfice a récemment été démontré formellement dans un essai contrôlé mené en Afrique du Sud (essai « CHER » en cours de publication). Dans cet essai majeur, le traitement systématique des nourrissons infectés, par opposition au traitement guidé par le développement de la symptomatologie ou la baisse des CD4, est associé à une réduction très significative de la morbidité et de la mortalité. Le taux très élevé de morbidité et de mortalité constaté dans le contexte africain en l'absence de traitement limite toutefois l'application intégrale de ce concept dans les pays du Nord. Le bénéfice d'une multithérapie précoce

pour les 15 à 20 p. 100 de nourrissons à risque de forme sévère est en effet à 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 bénéfices/risques, 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 vivants dans des conditions de grande précarité matérielle, psychologique et administrative, le plus souvent responsables de l'échec de la prophylaxie maternelle. Si ces grandes difficultés ne doivent pas influencer la décision d'un traitement, elles en compliquent singulièrement la mise en œuvre, imposant un accompagnement social intensif et souvent une administration médicamenteuse très encadrée, sous peine d'échec assuré. Les meilleures tolérance, efficacité et utilisation des molécules aujourd'hui disponibles, la meilleure prévention du risque d'acquisition des résistances sont des arguments pour encourager la mise en place d'un traitement systématique des nouveau-nés infectés. L'option d'un traitement différé reste toutefois ouverte, sous stricte surveillance et supervision d'un centre expérimenté et en l'absence de facteurs de risque d'apparition d'une forme précoce et sévère. Une fois initié, la durée de ce traitement précoce n'est pas établie. Les conséquences d'un arrêt après 12 mois sont en cours d'évaluation dans la deuxième partie de l'essai CHER. 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 les nourrissons.

### *Indications thérapeutiques*

Elles sont résumées dans l'encadré.

#### ***Enfant de plus de 12 mois***

- Enfant symptomatique au stade B ou C et/ou CD4 inférieurs à 25 p. 100 de 1 à 3 ans ou inférieurs 20 p. 100 au-delà de 3 ans : traitement antirétroviral toujours recommandé (A1a).
- Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) et CD4 supérieurs à 30 p. 100 de 1 à 3 ans ou supérieurs à 25 p. 100 au-delà de 3 ans et charge virale inférieure à  $10^5$  copies/ml : abstention thérapeutique recommandée (A1a). La situation clinique et biologique est réévaluée tous les 3 à 4 mois.
- Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) et CD4 compris entre 25 et 30 p. 100 pour les enfants entre 1 et 3 ans ou 20 et 25 p. 100 au-delà de 3 ans ou charge virale supérieure à  $10^5$  copies/ml : traitement à discuter au cas par cas (B1a).

#### ***Enfant de moins de 12 mois***

- Nouveau-né et nourrisson asymptomatiques ou non, avec ou sans facteur de risque néonatal reconnu de forme précoce et sévère : compte tenu des difficultés pour prévoir la survenue d'une forme précoce et sévère avec encéphalopathie, un traitement antirétroviral précoce systématique est proposé dès la confirmation du diagnostic d'infection (A1a). La durée optimale de ce traitement systématique n'est pas établie. En l'état actuel des connaissances, ce traitement est poursuivi sans limitation de durée.
- Les difficultés potentielles d'adhésion à ce traitement doivent être anticipées et adaptées au cas par cas.
- L'option d'un traitement antirétroviral différé reste ouverte pour certains experts, chez des enfants ne présentant aucun des facteurs de risque d'une évolution précoce (mère à un stade avancé de l'infection durant la grossesse ; PCR ADN positive avant J7 ;

ARN VIH plasmatique supérieur à  $10^6$ /ml et/ou lymphocytes CD4 inférieurs à 30 p. 100 et/ou symptômes cliniques dès la naissance et/ou co-infection périnatale à CMV), sous réserve d'un suivi très rapproché en milieu spécialisé.

- Le traitement est alors initié en cas de baisse des CD4 à moins de 30 p. 100 et/ou d'une charge virale supérieure à  $10^6$  copies/ml et/ou d'une cinétique d'augmentation rapide de la charge virale (BIIa).

### *Choix des médicaments pour le traitement initial*

Les multithérapies composées de deux inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et d'un inhibiteur de protéase (IP) potentialisé par le ritonavir à faible dose (IP/r) ou d'un inhibiteur non nucléosidique (INNTI) peuvent inhiber durablement la réplication virale d'un enfant et sont associées à une reconstitution immunitaire quasi constante (IIa). Bien qu'aucune comparaison ou méta-analyse formelle des études disponibles n'ait été réalisée, les points suivants peuvent être dégagés.

Contrairement aux recommandations faites pour l'adulte, les associations incluant deux INTI et un IP/r sont privilégiées. Bien que d'efficacité virologique intrinsèque probablement similaire, la faible barrière génétique des INNTI dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement chez l'enfant justifie ce choix (AIIa).

Le choix de l'IP potentialisé est préférentiellement le lopinavir/r en raison de sa large expérience d'utilisation en pédiatrie, de sa co-formulation et de l'existence d'un comprimé de taille réduite adapté à l'enfant. En cas de refus ou d'impossibilité pour l'enfant d'ingérer le lopinavir/r (taille des comprimés, goût du sirop), le seul autre IP pédiatrique disponible est désormais le fosamprenavir depuis le retrait du nelfinavir. L'expérience de cette molécule chez le très jeune enfant est toutefois beaucoup plus limitée que celle acquise avec le lopinavir/r.

Une combinaison incluant deux INTI et un INNTI doit être réservée aux situations de grande certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique (B). Dans ce cas, il n'y a pas d'argument pour préférer l'une ou l'autre des deux molécules disponibles de cette classe (CIII) sous réserve de l'âge, car l'AMM de l'efavirenz débute à 3 ans et celle de la névirapine à 2 mois. L'utilisation en une prise par jour est un argument fort d'utilisation de l'efavirenz.

Le choix des deux INTI peut reposer sur les conclusions de l'étude penta 5 et combiner abacavir-lamivudine, surtout si l'enfant est capable d'ingérer le comprimé combiné de Kivexa®. L'infériorité des autres associations (zidovudine + lamivudine et zidovudine + abacavir) observée en simple bithérapie ou en association avec le nelfinavir n'est pas établie en association avec le lopinavir/r ou un INNTI (III) [59]. D'autres considérations peuvent influencer le choix de l'association des INTI : la relative petite taille des comprimés de l'association à dose fixe rétrovir + lamivudine (Combivir®) ou le choix préférentiel de molécules à barrière génétique élevée (zidovudine et abacavir). L'utilisation de trois INTI (zidovudine + lamivudine + abacavir [Trizivir®]) associés à un INNTI (névirapine) a été proposée chez des nouveau-nés dont la charge virale est élevée (IIa).

Le risque d'allergie à l'abacavir est aussi élevé chez l'enfant que chez l'adulte et la recherche du groupe HLA-B57\*01 est désormais nécessaire avant toute prescription (Ia). Les données de toxicité contre-indiquent la stavudine en première ligne (AIIa). Les contraintes alimentaires liées à la didanosine la font aussi rarement prescrire en première ligne, bien qu'elle puisse être donnée en une prise par jour. Enfin, la place du ténofovir en première ligne ne peut être envisagée, cette molécule n'ayant pas, à ce jour, d'AMM pédiatrique.

La réalisation d'un génotype de résistance est recommandée au moment du diagnostic de l'infection, compte tenu de la possibilité d'une résistance primaire du virus transmis par la mère ou acquise lors de la prophylaxie périnatale. Le traitement devra tenir compte des éventuelles mutations de résistance identifiées.

### **Choix du traitement initial**

- **Choix préférentiel** : à tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux : association de deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et d'un IP/r (lopinavir/r quel que soit l'âge ou fosamprenavir/r après 6 ans) (IIa). L'association abacavir + lamivudine est privilégiée si l'enfant est capable d'ingérer la co-formulation (Ala). Le risque de survenue d'une hypersensibilité à l'abacavir justifie la recherche systématique du groupe HLA-B57\*01 avant sa prescription. La lamivudine est à éviter en cas de risque élevé de mauvaise observance au traitement.
- **Choix alternatif** : association de deux INTI et d'un INNTI sous réserve de l'assurance stricte d'une bonne observance dès le début du traitement (BIIa). Chez le nouveau-né dont la charge virale est élevée, une association de trois INTI et d'un INNTI (névirapine) est alors recommandée.

## **Suivi du traitement et observance**

Le suivi de l'enfant évaluera, à chaque consultation, l'adhésion, la tolérance et l'efficacité selon les mêmes modalités et les mêmes paramètres biologiques que chez l'adulte. Une ou plusieurs visites précoces dans le premier mois sont indispensables, notamment pour s'assurer de la faisabilité du traitement et détecter le plus tôt possible les éventuelles difficultés. 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 répllication virale est correctement contrôlée. La place du dosage des antirétroviraux est encore discutée [17, 19, 21, 60]. Il est certainement justifié (BIIa) lors de l'emploi de molécules hors AMM et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (Ala) [43, 61].

La fréquence des difficultés d'observance semble la même que celle des autres maladies chroniques de l'enfance, mais l'enjeu peut être plus complexe du fait du pronostic vital de l'infection et, à plus court terme, du risque de sélection de virus résistant. La sensibilisation à l'observance peut débuter avant l'annonce de la séropositivité. Plusieurs obstacles peuvent altérer la prise de traitement chez l'enfant :

- une mauvaise information sur les modalités du traitement (prises, horaires...);
- des formes galéniques difficiles à prendre pour l'enfant (nombre élevé de comprimés à avaler, volume des comprimés, mauvais goût);
- des effets secondaires pénibles;
- l'ignorance de l'enfant sur sa séropositivité, le manque de connaissances sur son infection et des défenses psychiques importantes (déli, refus d'entendre en faisant « comme si de rien n'était »);
- la nécessité de se cacher pour prendre ou donner le traitement;
- les difficultés de communication avec l'enfant et l'implication inadaptée (insuffisante ou excessive) des parents.

## **Complications thérapeutiques**

### *Toxicité des médicaments*

L'ensemble des complications décrites chez l'adulte l'ont aussi été chez l'enfant dans des études observationnelles, de cohorte ou des cas cliniques (IIa, b et III). Les phénomènes allergiques vis-à-vis de l'abacavir et de la névirapine sont similaires à ce qui est observé chez l'adulte (IIa). Les troubles digestifs semblent comparables (III). Comme chez l'adulte, l'efavirenz induit chez l'enfant des troubles neurosensoriels (vertiges, troubles de l'endormissement, cauchemars) en général passagers. Une grande prudence dans son utilisation est recommandée en cas d'antécédent psychiatrique (IIa).

La toxicité mitochondriale est observée chez l'enfant à tout âge et dans la même expression que chez l'adulte (de l'hyperlactatémie asymptomatique jusqu'à l'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 [62-66] (IIa). Le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé puisqu'une élévation modérée des lactates n'est pas prédictive de la survenue d'un état d'acidose lactique grave (IIa). Une telle toxicité doit être évoquée devant toute symptomatologie évocatrice (neurologique, digestive, hépatique inexpliquée). Elle régresse rapidement si les INTI sont arrêtés précocement.

Le syndrome lipodystrophique a fait l'objet de plusieurs évaluations concordantes [67-76]. Le syndrome clinique n'est pas bien défini chez l'enfant, surtout sur son versant lipohypertrophie (III). Cette dernière concernerait 20 à 30 p. 100 des enfants, mais elle est parfois difficile à distinguer d'une simple surcharge pondérale d'origine alimentaire. La lipomatrophie est plus rare et sans doute plus rarement observée chez l'enfant que chez l'adulte. Bien qu'aucune évaluation de l'incidence au cours du temps ne soit disponible, elle semble désormais plus rare, sans doute en raison du traitement plus précoce des enfants et du choix des molécules utilisées (*voir* Chapitre 5). Il n'y a pas de donnée justifiant le recours systématique à une technique d'imagerie pour l'évaluation objective du syndrome clinique de lipodystrophie. La perception par l'enfant et son entourage est importante à considérer. La correction esthétique peut être envisagée comme chez l'adulte par injection de graisse autologue ou produits de comblement [77].

Une hypertriglycéridémie significative et/ou une hypercholestérolémie et/ou une insulino-résistance sont notées chez 15 à 30 p. 100 des enfants traités selon les études. Les facteurs de risque de survenue de l'ensemble syndromique sont globalement les mêmes que chez l'adulte. Notons l'incidence plus grande à la puberté dans une étude et la relative stabilité dans le temps des perturbations sur une durée moyenne de 2 ans (IIa). Les rares données sur d'éventuelles anomalies de la paroi artérielle par les mesures non invasives d'écho-Doppler sont discordantes dans les études rapportées [78-80]. Aucune expérience sur l'utilisation des hypolipémiants n'est rapportée à ce jour chez l'enfant. Les conseils hygiénodiététiques doivent être proposés, mais leur efficacité préventive ou curative sur le syndrome lipodystrophique n'est pas établie (III).

D'autres toxicités ont été évoquées, notamment une éventuelle toxicité osseuse et rénale du ténofovir, mais les données sont limitées et discordantes.

L'évaluation du syndrome lipodystrophique et de l'hyperlipidémie associe l'examen clinique et 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 (BIIa).

### *Syndrome de reconstitution immunitaire*

Il peut être observé chez l'enfant dans les mêmes circonstances que chez l'adulte [81-83] mais d'éventuels facteurs de risque spécifique à l'enfant restent à identifier. Dans les pays où il est systématiquement administré, le BCG en est souvent à l'origine. En l'absence de données spécifiques à l'enfant, les recommandations de prise en charge du syndrome de reconstitution immunitaire sont les mêmes que celles proposées chez l'adulte (CIII) (*voir* Chapitre 15).

## **« Simplification » thérapeutique et arrêt thérapeutique**

Les données concernant un changement de traitement, pour cause de toxicité ou de simplification, sont très limitées et toutes de niveau IIa. Elles concernent la substitution d'un IP par l'efavirenz [84] ou de la stavudine par le ténofovir [85-87]. Seule la substitution d'un IP par l'efavirenz au sein d'une association virologiquement efficace peut faire l'objet d'une recommandation sous réserve d'une bonne adhésion et de l'absence de résistance à cette molécule (B). Cette résistance peut ne pas être visible sur un génotype récent (notion de

mutation de résistance « archivée »). La simple notion d'un échec thérapeutique même ancien avec cette classe de médicament contre-indique cette substitution (Ia).

Le traitement en une prise unique quotidienne est désormais possible avec certaines associations de molécules [15, 88-90]. La prise unique est une aide réelle à l'adhésion thérapeutique chez l'enfant.

Plusieurs études observationnelles rapportent l'évolution des paramètres immunovirologiques après arrêt thérapeutique [91-93] (IIa). Une grande variabilité est observée, tant dans les arrêts programmés que ceux imposés par 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 la prudence sur la notion d'arrêt programmé. Les interruptions thérapeutiques programmées (excepté intolérance, non-observance manifeste ou choix du patient) ne sont pas recommandées hors protocole spécifique de recherche (BIIa).

## **Prise en charge de l'échec thérapeutique**

Comme l'ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d'enfants sont cliniquement asymptomatiques, sans déficit immunitaire, mais en « échec virologique » avec une réplication virale persistante et souvent la présence de mutations de résistance aux antirétroviraux [37, 38]. 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 et le choix des associations de deuxième ligne (ou plus). Comme chez l'adulte, une réplication virale, même faible, peut conduire à l'émergence de mutations de résistance. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance du traitement, d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des génotypes antérieurs, à l'instar de ce qui est recommandé chez l'adulte dans cette situation. Le recours aux molécules ne disposant pas de l'AMM pédiatrique est ici souvent indispensable [94].

Même après plusieurs lignes thérapeutiques et un long passé d'échec virologique, l'objectif reste d'atteindre une charge virale indétectable, en s'aidant de l'interprétation du génotype de résistance, du recours optimisé aux nouvelles molécules, y compris celles encore non commercialisées si nécessaire. Les causes de l'échec et les façons d'y remédier – problème d'observance en premier lieu – doivent être soigneusement évaluées avant d'instaurer une nouvelle ligne thérapeutique (CIII).

## **VACCINATIONS USUELLES ET PROPHYLAXIE DES INFECTIONS BACTÉRIENNES ET OPPORTUNISTES**

### **Vaccinations usuelles**

La qualité de la réponse immunologique vaccinale est moins bonne chez l'enfant infecté que chez l'enfant non infecté (Ia), mais celle-ci mérite d'être réévaluée chez les enfants traités par multithérapie antirétrovirale efficace [95]. À l'exception du BCG, qui reste contre-indiqué (AIIa), le calendrier vaccinal doit être respecté. Le vaccin atténué anti-rougeole, rubéole, oreillon est contre-indiqué en cas de déficit immunitaire sévère. Le cas échéant, il sera repoussé après la mise sous traitement et après la restauration immunitaire significative. Un complément vaccinal à l'adolescence, notamment vis-à-vis

de la coqueluche et de l'hépatite B, peut être utile compte tenu des réponses immunitaires moins bonnes dans ce contexte (BIIa). L'incidence importante des infections à pneumocoque justifie la recommandation d'une vaccination systématique avec le vaccin antipneumococcique conjugué (Pevnar®) si l'enfant n'a pas été vacciné selon le calendrier usuel de la première année. Son efficacité a été formellement démontrée chez l'enfant infecté par le VIH, bien qu'elle soit moindre que chez l'enfant non infecté (Ia) [96, 97]. Après 18-24 mois, le vaccin polysaccharidique (Pneumo23®) peut être administré, mais son efficacité n'est pas strictement démontrée dans ce contexte (III). Le vaccin anti-papillomavirus doit être administré aux jeunes filles ne présentant pas de déficit immunitaire important selon les recommandations de l'AMM (AIIa). La place du vaccin antirotavirus reste à préciser. Il est contre-indiqué en cas de déficit immunitaire sévère. Le délai usuel de réalisation à 6 semaines ne permet toutefois pas d'être certain de la non-infection de l'enfant, ni – s'il est infecté – de l'absence de forme précoce et sévère. L'expérience du vaccin antivaricelle est très limitée [98] et sa contre-indication est maintenue, quel que soit le niveau de déficit immunitaire, compte tenu du caractère persistant de l'infection vaccinale. Enfin, les données publiées concernant le vaccin contre la fièvre jaune sont limitées, mais l'expérience est désormais assez large et suggère une bonne tolérance. La contre-indication à ce vaccin est limitée aux situations de déficit immunitaire sévère, par analogie au vaccin antirougeole (BIIa).

## 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 III de la classification du CDC pour une période de plus de 6 mois semble permettre un arrêt de la prophylaxie contre *Pneumocystis* [99-101] (IIa). Dans la première année de vie, le risque de pneumocystose à des taux élevés de CD4 incite à la prudence et certains experts proposent de maintenir la prophylaxie par l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole (TMP-SMZ) durant la première année, quel que soit le taux de CD4 [102] (BIIa).

L'incidence de la pneumopathie lymphoïde semble plus rare depuis la disponibilité des multithérapies (III). Dans ce contexte, la prévention des infections bactériennes est aussi basée sur le TMP-SMZ quotidien (AIIa).

Les immunoglobulines intraveineuses, dont l'indication est reconnue pour la prévention des infections bactériennes, sont exceptionnellement justifiées, en cas d'intolérance ou d'échec du TMP-SMZ (AIIa).

## CO-INFECTIONS VHB, VHC ET VIH

La co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'hépatite B (VHB) doit être systématiquement recherchée. Comme pour l'adulte, l'infection par le VHC n'est parfois décelable que par PCR avec une sérologie négative. Les quelques publications sur la co-infection VIH-VHC chez l'enfant ne montrent pas une sévérité accrue dans ce contexte [103-105]. La co-infection maternelle par le VIH est un facteur de risque de transmission materno-fœtale du VHC. Cependant, l'utilisation des multithérapies pendant la grossesse semble nettement atténuer ce facteur de risque. Il est possible que le taux de guérison spontanée du VHC au cours des 2 ou 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. L'indication de la PBH n'est pas codifiée et la valeur prédictive des tests non invasifs de fibrose (Fibrotest®, Fibroscan®) est inconnue chez l'enfant. En l'absence de données publiées, les indications thérapeutiques sont extrapolées de l'expérience de médecine adulte ainsi que du traitement des enfants infectés par le VHC.

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, emtricitabine, ténofovir), à la fois lors de leur introduction et de leur arrêt. Actuellement, chez l'enfant mono-infecté par le VHB, seuls l'interféron  $\alpha$  et la lamivudine ont été évalués (IIa).

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 (CIII).

## CANCERS

Plusieurs études issues de registres ou cohortes ont évalué l'incidence des différentes sortes 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 de l'incidence est désormais nettement observée sous multithérapies efficaces [106-108] (IIa). En cas de survenue d'un cancer, il n'y a pas de données autres que des cas cliniques isolés pour justifier le choix de protocoles de traitement spécifiques. On applique, en général, les protocoles établis pour les enfants non infectés dans leur intégralité, sans chercher à en réduire la durée ou l'intensité et en maintenant la multithérapie antirétrovirale (BIIa). La prise en charge de ces enfants doit être réalisée dans le cadre de services spécialisés.

## TROUBLES PSYCHOLOGIQUES DE L'ENFANT ET FACTEURS DE VULNÉRABILITÉ

Le plus souvent, les enfants se développent bien et mènent une vie presque normale ; leur qualité de vie n'est que rarement entravée par des limitations physiques ou des atteintes neurosensorielles [109, 110].

En revanche, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique du fait de l'importance de la stigmatisation sociale. 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 craintes participent parfois à une dramatisation du statut médical et à un sentiment d'injustice dont les enfants et adolescents se défendent de diverses manières : les uns choisissent de mener un combat actif et mettent tout en œuvre pour vivre comme les autres ; d'autres se révoltent avec une agressivité plus ou moins violente ; certains recourent au clivage avec déni de la maladie et non-observance du traitement ; fréquemment, ils adoptent des conduites d'évitement, s'isolent socialement, diffèrent ou renoncent à des projets affectifs ou d'apprentissage par peur qu'ils ne puissent aboutir.

Craintes et expériences malheureuses se traduisent essentiellement par des symptômes anxieux et dépressifs ou par des troubles du comportement. L'incidence des troubles psychologiques est très variable selon les enfants parce qu'elle est en grande partie déterminée par l'occurrence plus ou moins importante des événements négatifs qui y participent [111-113]. 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 entre enfants séropositifs atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille.

Les troubles neurologiques avec atteinte du système nerveux central associés à des pathologies psychiatriques comme la dépression, l'agitation, les troubles de l'attention et

de la personnalité sont devenus plus rares [114]. Les troubles intellectuels sont exceptionnels et la condition physique des enfants est suffisamment bonne pour permettre une fréquentation régulière de l'école.

En cas de difficulté, il est important d'associer une prise en charge pluridisciplinaire psychologique, sociale et associative au suivi médical de l'enfant.

## **ANNONCE DE LA SÉROPOSITIVITÉ VIH À L'ENFANT, INFORMATION DE L'ENTOURAGE ET FRATRIE**

### **Annnonce de la séropositivité à l'enfant**

Il est souhaitable que l'information à 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 sociofamilial. Conformément à la loi du 4 mars 2002 (sur le droit des malades et la qualité du système de soins), il est conseillé de commencer le processus d'information dès l'âge scolaire, en présence des parents et avec leur consentement. Les professionnels varient beaucoup dans leurs pratiques d'information. Les études portant sur la relation entre information et détresse psychologique ne permettent pas de trancher sur la bonne attitude.

Les parents et le médecin sont les interlocuteurs privilégiés de cette annonce ; dans un deuxième temps seulement, d'autres professionnels (psychologue, infirmière...), toujours avec l'accord des parents, pourront en reparler avec l'enfant si celui-ci les sollicite ou bien pour apprécier la compréhension et l'impact de ce qui lui a été dit [115-118]

Avant l'âge de 10-11 ans, il est préconisé d'utiliser un niveau intermédiaire d'information partielle, qui réalise un compromis entre la nécessité de donner des repères à l'enfant sans risquer de lui nuire, tout en ménageant les réticences des parents à nommer la maladie. 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) qu'il faut surveiller et protéger le cas échéant grâce aux médicaments. Ils décrivent à l'enfant ses symptômes s'il en a. Toutefois, l'enfant ne ressent souvent aucun symptôme, contrastant alors avec l'idée qu'un médicament est associé à une maladie symptomatique. 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. Si l'enfant rencontre des difficultés d'adaptation à l'entrée au collège, il est préférable d'attendre qu'il soit plus à l'aise dans sa scolarité pour le faire, en fin de classe de 5<sup>e</sup> par exemple. 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 une étape critique pour les parents parce qu'ils attribuent à l'enfant la capacité immédiate d'envisager toutes les conséquences que cela entraînera pour lui, ce qui n'est pas le cas en général. 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.

### **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 en âge de décider ;

cette recommandation s'applique aussi au médecin scolaire [119, 120]. Il est recommandé de demander aux parents d'identifier les personnes de leur entourage qui méritent leur confiance et pourront leur apporter du soutien.

## **Difficultés identitaires et relationnelles dans la fratrie**

Être un enfant séropositif dans une fratrie séronégative peut susciter des sentiments ambivalents à l'égard de la mère qui a transmis le virus. À l'inverse, les frères et sœurs non infectés peuvent être exposés à des préjugés psychologiques similaires, voire supérieurs à ceux des enfants infectés [110].

# **ADOLESCENT INFECTÉ PAR LE VIH**

## **L'enfant séropositif devenu adolescent**

Le nombre des enfants infectés par le VIH arrivant à l'adolescence est en constante augmentation. Le secret de leur séropositivité majore les difficultés de construction identitaire inhérentes à cette période de la vie. Certains d'entre eux 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. Des difficultés psychologiques peuvent apparaître à l'occasion de la réactivation des conflits de l'enfance. L'expérience d'un rejet provoqué par l'annonce de la séropositivité à un ou une ami(e) est une expérience particulièrement douloureuse. Fragilisés dans leur image de soi, en dehors du cadre restreint de leur famille naturelle ou d'adoption, 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) sont efficaces pour échanger sur les difficultés relatives au vécu de leur séropositivité et pour se reconnaître dans un groupe d'appartenance [121-123].

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.

## **Observance du traitement chez l'adolescent**

Chez l'adolescent, la mauvaise observance du traitement est l'expression d'une souffrance psychologique, d'une lassitude, d'une absence de perception immédiate de l'effet bénéfique du traitement, mais aussi d'une prise de risque inhérente à cet âge. 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. L'interventionnisme trop actif des parents, ou au contraire leur laxisme, sont source de tension et de frustration qui favorisent l'irrégularité des prises. En raison d'un plus grand besoin de liberté à cet âge, les adolescents oublient plus facilement de prendre leur traitement pendant les vacances, à l'école ou chez leurs amis. La peur que leur traitement ne révèle à autrui leur infection explique aussi certains oublis de traitement ou des interruptions volontaires. Le refus ou la mauvaise observance du traitement traduisent, chez certains adolescents, la déception de ne pas pouvoir « guérir » ni de se débarrasser complètement du virus.

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. Ou encore, 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 on ne parle jamais du virus, où celui-ci est complètement dénié ; ces adolescents viennent irrégulièrement en consultation, ils rompent le suivi ; à d'autres moments ils réagissent violemment, exprimant un vécu d'abandon très important et une forte demande d'être entendus dans leur souffrance.

Par ailleurs, un bon niveau de connaissances sur la maladie est associé à une meilleure adhésion au traitement mais n'est pas une garantie d'observance [124-132].

### *Pour une meilleure prise en compte des questions d'observance*

#### **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.

#### **En cas de mauvaise observance avérée et prolongée**

- Reprendre les explications utiles concernant la maladie, le virus, le traitement.
- 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 réunions familiales, mesures administratives et/ou judiciaires, internats, centres médicalisés.

## **Sexualité et prévention**

Certains adolescents retardent le début de leur vie sexuelle parce qu'ils n'ont pas envie de révéler leur séropositivité : ils craignent souvent que le fait de mettre ou de proposer un préservatif ne révèle leur condition. L'adolescent séropositif est souvent très seul face à ces problèmes intimes dont il n'ose pas parler. La détresse psychologique peut être associée à des conduites à risque, notamment des rapports non protégés. En revanche, lorsque les adolescents se sentent soutenus par leurs pairs et que leur détresse émotionnelle diminue, ils adoptent des conduites plus sûres [133].

Tous les adolescents ne sont pas en difficulté dans leur vie amoureuse et sexuelle ; certains informent leurs partenaires de leur séropositivité et réussissent à mener une vie affective «épanouie» avec des rapports protégés.

Il est important d'aborder les questions de sexualité et de prévention et notamment la conduite à tenir en cas de rupture de préservatif. Pour les filles, ce rôle peut être partagé avec une gynécologue. Cette consultation spécialisée est le cadre approprié à la transmission des informations indispensables. L'approche gynécologique facilite la parole de l'adolescente à propos de son apparence physique et de ce qui la gêne dans son corps, notamment lorsqu'il existe une lipodystrophie. La consultation d'une gynécologue peut également servir de transition entre la prise en charge pédiatrique et le passage en secteur adulte, en exerçant une fonction de tiers médiatrice. La possibilité d'avoir des enfants, éventuellement à travers l'aide médicale à la procréation, est importante à aborder pour les rassurer et les aider à construire un projet de vie.

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

Pour l'enfant séropositif devenu adolescent, pour ses parents, mais aussi pour le médecin, ce « passage » nécessaire est parfois naturel et aisé ou au contraire redouté et difficile. Il implique la rupture du lien privilégié que l'adolescent entretient avec « son » pédiatre depuis l'enfance, et une confrontation aux services d'adultes qui peut être difficile. Cette angoisse de séparation est particulièrement ressentie par l'adolescent orphelin dont le pédiatre a connu les parents. Le risque que l'adolescent soit « perdu de vue » n'est pas à exclure. L'angoisse de séparation et la crainte d'abandon que ressentent les adolescents à l'idée du passage sont atténuées ou absentes lorsque le passage peut s'effectuer sur le même site hospitalier. Beaucoup de pédiatres privilégient le choix d'une équipe différente de celle qui suit le ou les parents. Plus qu'une question d'âge, le passage dans un service d'adultes 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...).

Le passage des adolescents d'un service de pédiatrie vers un service d'adultes est complexe. Il s'agit :

- pour le pédiatre, d'anticiper et de préparer l'adolescent au passage en service d'adultes, de choisir le médecin d'adultes en concertation avec lui et ses parents. Dans la mesure du possible, l'équipe ou le médecin choisi doit être différent de celui de ses parents ;
- pour le médecin d'adultes, d'être disponible et accueillant, de savoir 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.

## Adolescents infectés par voie sexuelle

### *Données épidémiologiques*

La prévalence de l'infection et les comportements à risque pour cette population peuvent être appréhendés à partir de plusieurs sources.

### *Prévalence*

- *Données sur les découvertes de séropositivité VIH* : les données de l'Institut de veille sanitaire (InVS) disponibles jusqu'en juin 2005 indiquent que les adolescents (15-19 ans) représentent 2 p. 100 du total des découvertes de séropositivité VIH durant la période citée. Une contamination par voie sexuelle est expressément indiquée pour trois quarts d'entre eux, le mode de contamination n'étant pas précisé ou inconnu pour les autres. Pour les garçons, les rapports étaient d'ordre hétérosexuel dans 44 p. 100 des cas. La moitié des filles étaient originaires d'Afrique subsaharienne. Chez les filles, la grossesse représentait la circonstance du diagnostic de séropositivité dans un tiers des cas : pour 30 p. 100 des nouveaux diagnostics, il s'agissait d'infections récentes datant de moins de 6 mois. Filles et garçons étaient asymptomatiques dans la plupart des cas.

- *Données sur la prophylaxie post-exposition au VIH* : huit pour cent des consultations pour prophylaxie post-exposition sexuelle ont concerné des adolescents de 15 à 19 ans (données InVS entre janvier 2000 et décembre 2003). Deux fois plus de filles ont consulté pour cette indication, et il s'agissait d'un viol dans 75 p. 100 des cas.

Pour les garçons, un tiers des rapports à risque était de type homosexuel et il s'agissait d'un viol dans 10 p. 100 des cas.

- *Données sur la fréquentation des CDAG* : deux fois plus de filles (25 p. 100) que de garçons (13 p. 100) de 15-19 ans ont consulté en CDAG. La proportion de tests positifs était identique dans les deux groupes, soit 1 pour 1 000 (données InVS entre 2000 et 2004).

## *Données comportementales*

L'utilisation du préservatif lors du premier rapport sexuel continue de se généraliser : 85 p. 100 des garçons et 78 p. 100 des filles qui ont commencé leur vie sexuelle entre 1998 et 2000 déclarent l'avoir utilisé (enquête KABP 2004 : connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/Sida ORS IDF). Cela reste stable pour la vie sexuelle débutée après 2000.

En revanche, l'utilisation déclarée du préservatif dans l'année qui suit le premier rapport augmente en 2004, mais cette augmentation ne concerne pas les 18-24 ans. Ces déclarations indiquent que les prises de risques persistent chez les jeunes qui sont, par ailleurs, moins sensibilisés au VIH/Sida avec une dégradation des connaissances entraînant une baisse de l'attention accordée à la prévention.

En outre, les résultats 2004 restent fortement marqués par l'influence du niveau d'instruction des répondants : plus le niveau de diplômes est élevé, meilleures sont les connaissances, plus les attitudes sont tolérantes et meilleurs sont les comportements de prévention [134-136].

## *Facteurs associés à l'infection des adolescents*

Plusieurs facteurs sont associés à l'infection. Les antécédents d'abus sexuels chez les filles et de violences physiques sont associés à un risque majoré d'infections sexuellement transmissibles (IST), dont le VIH. La question de la prostitution se pose dans les pays en voie de développement mais existe également dans les populations nouvellement immigrées, en raison des difficultés matérielles fréquemment rencontrées. Un environnement familial instable et une déficience parentale sont également des facteurs de risque retrouvés. L'usage de drogues prédispose à des rapports non protégés et à haut risque. Enfin, les troubles de l'identité sexuelle semblent un facteur favorisant la prise de risque d'infection par le VIH par voie sexuelle. Devant toute découverte de séropositivité VIH chez un adolescent, il convient de rechercher des circonstances anamnestiques, sociales, familiales ou comportementales susceptibles d'avoir favorisé la contamination.

### ***Aspects réglementaires et légaux vis-à-vis d'un adolescent mineur.***

#### ***Loi du 4 mars 2002, Code de la santé publique, article L. 1111-5***

La loi visant le cas où le mineur s'oppose « expressément à la consultation du ou des titulaires de l'autorité parentale afin de garder le secret sur son état de santé » prévoit que, par dérogation aux règles ordinaires de l'autorité parentale, « le médecin peut se dispenser d'obtenir le consentement du ou des titulaires de l'autorité parentale sur les décisions médicales à prendre lorsque le traitement ou l'intervention s'impose pour sauvegarder la santé d'une personne mineure ». Le législateur a souhaité réserver le droit à la confidentialité, sans davantage de précision, aux circonstances où l'abstention de soins serait préjudiciable à la santé du mineur.

Cette faculté de conserver confidentielle la prise en charge ne peut s'exercer sans précaution : « le médecin doit dans un premier temps s'efforcer d'obtenir le consentement du mineur à cette consultation ».

L'attitude du médecin ne doit donc pas être de recueillir dans une position de neutralité la décision du mineur, il doit tenter de le persuader d'informer ses parents. Ce n'est que dans le cas « où le mineur maintient son opposition » et donc lorsque son attitude est déterminée que « le médecin peut mettre en œuvre le traitement ou l'intervention » malgré l'absence d'information et d'accord des parents. Dans ces circonstances, la loi prévoit que le mineur peut se faire accompagner d'une personne majeure de son choix.

## *Lieu de suivi pour les adolescents nouvellement infectés*

Au-delà de 18 ans, il est préférable de débiter un suivi en service adulte. Entre 16 et 18 ans, il est important de prendre en compte l'avis du jeune patient, son degré de maturité, le contexte psycho-socio-affectif, le soutien familial, les circonstances diagnostiques (par exemple la grossesse).

Quel que soit le lieu du suivi, il est très important d'assurer le dépistage et le suivi de l'ensemble des IST (papillomavirus, *Chlamydia*, gonococcie, syphilis, herpes).

Une consultation et un suivi gynécologique 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 devra être reprise notamment en termes d'usage du préservatif et de prophylaxie post-exposition. 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 psychosocial adapté, afin de permettre une prise en compte du traumatisme de l'annonce du diagnostic (*voir* Encadré). Une grande disponibilité et une écoute attentive et régulière seront nécessaires pour éviter que s'installent des difficultés de communication.

### **Points forts**

- En 2008, le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France reste estimé à environ 1 500. De nombreux adolescents arrivent aujourd'hui à l'âge adulte dans une situation clinique et psychologique souvent bonne.
- Chaque année en France, 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués comme infectés par le VIH. La plupart des enfants nouvellement diagnostiqués sont toutefois nés à l'étranger dans des pays de forte endémie.
- Une centaine d'adolescents est infectée chaque année par voie sexuelle.
- L'essentiel des connaissances dans le traitement de l'enfant reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes.
- Chez l'enfant, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique du fait de l'importance de la stigmatisation sociale. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisirs entre enfants séropositifs, atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille
- L'annonce du diagnostic est fondée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel de chaque enfant.

### **Le groupe d'experts recommande :**

- de proposer un traitement antirétroviral à tous les enfants de moins de 12 mois afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie (A1). L'abstention thérapeutique dans cette tranche d'âge reste possible sous strictes conditions ;
- d'initier le traitement pour les enfants plus âgés à un seuil de CD4 de 25 p. 100 (1 à 3 ans) ou 20 p. 100 (au-delà de 3 ans) (A1a), sous réserve qu'ils soient peu ou asymptomatiques ;
- de privilégier initialement une trithérapie associant deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et un IP/r (A1a) ;
- de réaliser un dosage sanguin de certains antiviraux, notamment pour les molécules utilisées hors AMM (B1a) et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (A1a) ;

- de ne pas interrompre le traitement, sauf intolérance, non-observance manifeste ou choix du patient, hors protocole spécifique de recherche (BIIa) ;
- de prendre en charge les enfants infectés dans un centre spécialisé (AIII) ;
- d'inciter l'industrie pharmaceutique à poursuivre la recherche de formulations galéniques adaptées aux besoins des enfants (AIII) ;
- d'aborder précocement les questions de sexualité chez l'adolescent infecté (AIII) ;
- de renforcer les actions de prévention sur le VIH/Sida auprès des jeunes, notamment dans le cadre scolaire, et de mieux faire connaître l'existence du dispositif de dépistage anonyme et gratuit (AIII).

## BIBLIOGRAPHIE

1. MACASSA E, BURGARD M, VEBER F et al. Characteristic of HIV infected children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Pediatr*, 2006, *165* : 684-687.
2. VERWEEL G, BURGER DM, SHEEHAN NL et al. Plasma concentrations of the HIV-protease inhibitor lopinavir are suboptimal in children aged 2 years and below. *Antivir Ther*, 2007, *12* : 453-458.
3. CHADWICK EG, CAPPARELLI EV, YOGEV R et al. P1030 team. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age : 24 week results. *AIDS*, 2008, *22* : 249-255.
4. JULLIEN V, URIEN S, HIRT D et al. Population analysis of weight-, age-, and sex-related differences in the pharmacokinetics of lopinavir in children from birth to 18 years. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, *50* : 3548-3555.
5. FLETCHER CV, BRUNDAGE RC, FENTON T et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz and nelfinavir in HIV-infected children participating in an area-under-the-curve controlled trial. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, *83* : 300-306.
6. HIRT D, URIEN S, JULLIEN V et al. Age-related effects on nelfinavir and M8 pharmacokinetics : a population study with 182 children. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, *50* : 910-916.
7. SCHERPBIER HJ, BEKKER V, VAN LETH F et al. Long-term experience with combination antiretroviral therapy that contains nelfinavir for up to 7 years in a pediatric cohort. *Pediatrics*. 2006, *117* : e528-e536.
8. FRAAJ PL, VERWEEL G, VAN ROSSUM AM et al. Indinavir/low-dose ritonavir containing HAART in HIV-1 infected children has potent antiretroviral activity, but is associated with side effects and frequent discontinuation of treatment. *Infection*, 2007, *35* : 186-189.
9. HAWKINS S, BALL C. Adverse events experienced by three children taking tenofovir and didanosine in combination. *HIV Med*, 2007, *8* : 411.
10. PAPALEO A, WARSZAWSKI J, SALOMON R et al. Increased beta-2-microglobulinuria in human immunodeficiency virus-1-infected children and adolescents treated with tenofovir. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, *26* : 949-951.
11. VIGANÒ A, ZUCCOTTI GV, MARTELLI L et al. Renal safety of tenofovir in HIV-infected children : a prospective, 96-week longitudinal study. *Clin Drug Investig*, 2007, *27* : 573-581.
12. GAFNI RI, HAZRA R, REYNOLDS JC et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy : impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics*, 2006, *118* : e711-e718.
13. HUSSAIN S, KHAYAT A, TOLAYMAT A et al. Nephrotoxicity in a child with perinatal HIV on tenofovir, didanosine and lopinavir/ritonavir. *Pediatr Nephrol*, 2006, *21* : 1034-1036.
14. TREMOULET AH, CAPPARELLI EV, PATEL P et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group. Population pharmacokinetics of lamivudine in human immunodeficiency virus-exposed and -infected infants. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, *51* : 4297-4302.
15. LEPREVOST M, GREEN H, FLYNN J et al. Pediatric European Network for the Treatment of AIDS 13 Study Group. Adherence and acceptability of once daily lamivudine and abacavir in human immunodeficiency virus type-1 infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, *25* : 533-537.
16. JULLIEN V, RAÏS A, URIEN S et al. Age-related differences in the pharmacokinetics of stavudine in 272 children from birth to 16 years : a population analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, *64* : 105-109.

17. REN Y, NUTTALL JJ, EGBERS C et al. High prevalence of subtherapeutic plasma concentrations of efavirenz in children. *J AIDS*, 2007, 45 : 133-136.
18. GREEN H, GIBB DM, WALKER AS et al. Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA). Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*, 2007, 21 : 947-955.
19. SAITOH A, FLETCHER CV, BRUNDAGE R et al. Efavirenz pharmacokinetics in HIV-1-infected children are associated with CYP2B6-G516T polymorphism. *J AIDS*, 2007, 45 : 280-285.
20. SCHERPBIER HJ, BEKKER V, PAUKRT D et al. Once-daily highly active antiretroviral therapy for HIV-infected children : safety and efficacy of an efavirenz-containing regimen. *Pediatrics*, 2007, 119 : e705-e715.
21. VON HENTIG N, KOENIGS C, ELANJIKAL S et al. Need for therapeutic drug monitoring in HIV-1 infected children receiving efavirenz doses according to international guidelines. *Eur J Med Res*, 2006, 11 : 377-380.
22. WIZNIA A, CHURCH J, EMMANUEL P et al. T20-310 Study Group. Safety and efficacy of enfuvirtide for 48 weeks as part of an optimized antiretroviral regimen in pediatric human immunodeficiency virus 1-infected patients. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26 : 799-805.
23. MACASSA E, DELAUGERRE C, TEGLAS JP et al. Change to a once-daily combination including boosted atazanavir in HIV-1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25 : 809-814.
24. WARSZAWSKI J, LECHENADEC J, FAYE A et al. Long-term nonprogression of HIV infection in children : evaluation of the ANRS prospective French Pediatric Cohort. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 : 785-794.
25. BERK DR, FALKOVITZ-HALPERN MS, SULLIVAN B et al. Disease progression among HIV-infected children who receive perinatal zidovudine prophylaxis. *J AIDS*, 2007, 44 : 106-111.
26. DE MARTINO M, TOVO PA, BALDUCCI M et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA*, 2000, 284 : 190-197.
27. GORTMAKER SL, HUGHES M, CERVIA J et al., Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219 Team. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med*, 2001, 345 : 1522-1528.
28. PATEL K, HERNÁN MA, WILLIAMS PL et al. Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection : a 10-year follow-up study. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 : 507-515.
29. LARRU B, RESINO S, BELLÓN JM et al. Long-term response to highly active antiretroviral therapy with lopinavir/ritonavir in pre-treated vertically HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61 : 183-190.
30. JUDD A, DOERHOLT K, TOOKEY PA et al. National Study of HIV in Pregnancy and childhood (NSHPC). Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006 : planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 : 918-924.
31. RESINO S, RESINO R, MICHELOUD D et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children : 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 : 862-869.
32. GUILLÉN S, RAMOS JT, RESINO R et al. Impact on weight and height with the use of HAART in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26 : 334-338.
33. NESHEIM SR, KAPOGIANNIS BG, SOE MM et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. *Pediatrics*, 2007, 120 : 100-109.
34. KOURTIS AP, BANSIL P, POSNER SF et al. Trends in hospitalizations of HIV-infected children and adolescents in the United States : analysis of data from the 1994-2003 Nationwide Inpatient Sample. *Pediatrics*, 2007, 120 : e236-e243.
35. DOERHOLT K, DUONG T, TOOKEY P et al. Outcomes for human immunodeficiency virus-1-infected infants in the United Kingdom and Republic of Ireland in the era of effective antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25 : 420-426.
36. VAN ROSSUM AM, FRAAIJ PL, DE GROOT R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2 : 93-102.
37. VIGNOLES M, BARBONI G, AGOSTI MR et al. High frequency of primary mutations associated with antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 1133-1137.
38. DELAUGERRE C, WARSZAWSKI J, CHAIX ML et al. Prevalence and risk factors associated with antiretroviral resistance in HIV-1-infected children. *J Med Virol*, 2007, 79 : 1261-1269.

39. FRAAIJ PL, VERWEEL G, VAN ROSSUM AM et al. Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected children after 4 years of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2005, *40* : 604-608.
40. RESINO S, BELLON JM, MUNOZ-FERNANDEZ MA, Spanish Group of HIV Infection. Antiretroviral activity and safety of lopinavir/ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected children with severe-moderate immunodeficiency. *J Antimicrob Chemother*, 2006, *57* : 579-582.
41. LUZURIAGA K, McMANUS M, MOFENSON et al. PACTG 356 Investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med*, 2004, *350* : 2471-2480.
42. RAMOS JT, DE JOSE MI, DUENAS J et al. on behalf of the Spanish Collaborative Group on HIV Infection in Children. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, *24* : 867-873.
43. DELAUGERRE C, TEGLAS JP, TRELUYER JM et al. Predictive factors of virologic success in HIV-1-infected children treated with lopinavir/ritonavir. *J AIDS*, 2004, *37* : 1269-1275.
44. SCHERPBIER HJ, BEKKER V, VAN LETH F et al. Long-term experience with combination antiretroviral therapy that contains nelfinavir for up to 7 years in a pediatric cohort. *Pediatrics*, 2006, *117* : e528-e536.
45. KING JR, NACHMAN S, YOGEV R et al. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of two nelfinavir-based regimens in human immunodeficiency virus-infected children and adolescents : pediatric AIDS clinical trials group protocol 403. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, *24* : 880-885.
46. STORM DS, BOLAND MG, GORTMAKER S et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219 Study Team. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics*, 2005, *115* : e173-e182.
47. SAEZ-LLORENS X, VIOLARI A, DEETZ CO et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, *22* : 216-224.
48. DUNN D. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy : a meta-analysis. *Lancet*, 2003, *362* : 1605-1611.
49. RUTSTEIN RM, GEBU KA, FLYNN PM et al. Immunologic function and virologic suppression among children with perinatally acquired HIV Infection on highly active antiretroviral therapy. *Med Care*, 2005, *43* : III15-III22.
50. KOVACS A, MONTEPIEDRA G, CAREY V et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 366 Study Team. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. *J Infect Dis*, 2005, *192* : 296-302.
51. RESINO S, ALVARO-MECA A, DE JOSE MI et al. Low immunologic response to highly active antiretroviral therapy in naive vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children with severe immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, *25* : 365-368.
52. NEWELL ML, PATEL D, GOETGHEBUER T, THORNE C et al. CD4 cell response to antiretroviral therapy in children with vertically acquired HIV infection : is it associated with age at initiation ? *J Infect Dis*, 2006, *193* : 954-962.
53. FAYE A, LE CHENADEC J, DOLLFUS C et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis*, 2004, *39* : 1692-1698.
54. CHIAPPINI E, GALLI L, TOVO PA et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS*, 2006, *20* : 207-215.
55. CHADWICK EG, RODMAN JH, BRITTO P et al. Ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected infants younger than 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, *24* : 793-800.
56. LUZURIAGA K, McMANUS M, CATALINA M et al. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection : control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *J Virol*, 2000, *74* : 6984-6991.
57. CHIRIBOGA CA, FLEISHMAN S, CHAMPION S et al. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr*, 2005, *146* : 402-407.
58. VAN DER LINDEN D, HAINAUT M, GOETGHEBUER T et al. Effectiveness of early initiation of protease inhibitor-sparing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-1 vertically infected infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, *26* : 359-361.
59. HIRT D, URIEN S, JULLIEN V et al. Age-related effects on nelfinavir and M8 pharmacokinetics : a population study with 182 children. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, *50* : 910-916.

60. BURGER DM, BERGSHOEFF AS, DE GROOT R et al. Maintaining the nelfinavir trough concentration above 0,8 mg/l improves virologic response in HIV-1-infected children. *J Pediatr*, 2004, *145* : 403-405.
61. STEIN DS, LOU Y, JOHNSON M, RANDALL S et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of amprenavir-containing combination therapy in HIV-1-infected children. *J Clin Pharmacol*, 2004, *44* : 1301-1308.
62. NOGUERA A, FORTUNY C, SANCHEZ E et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, *22* : 778-782.
63. ROSSO R, FERRAZIN A, DI BIAGIO A et al. Consecutive blood lactate assessment in HIV-infected children : correlation with therapy and clinical characteristics. *Int J Infect Dis*, 2005, *9* : 173-175.
64. ROSSO R, DI BIAGIO A, FERRAZIN A et al. Fatal lactic acidosis and mimicking Guillain-Barré syndrome in an adolescent with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, *22* : 668-670.
65. CHURCH JA, MITCHELL WG, GONZALEZ-GOMEZ I et al. Mitochondrial DNA depletion, near-fatal metabolic acidosis, and liver failure in an HIV-infected child treated with combination antiretroviral therapy. *J Pediatr*, 2001, *138* : 748-751.
66. SAITOH A, FENTON T, ALVERO C et al. Impact of nucleoside reverse transcriptase inhibitors on mitochondria in human immunodeficiency virus type 1-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, *51* : 4236-4242.
67. BEREGSZASZI M, DOLLFUS C, LEVINE M et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J AIDS*, 2005, *40* : 161-168.
68. SANCHEZ TORRES AM, MUNOZ MUNIZ R et al. Prevalence of fat redistribution and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected children. *Eur J Pediatr*, 2005, *164* : 271-276.
69. CARTER RJ, WIENER J, ABRAMS EJ et al. Perinatal AIDS. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999-2004 : a longitudinal analysis. *J AIDS*, 2006, *41* : 453-460.
70. HARTMAN K, VERWEEL G, DE GROOT R et al. Detection of lipodystrophy in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, *25* : 427-431.
71. TAYLOR P, WORRELL C, STEINBERG SM et al. Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term, protease inhibitor-containing, highly active antiretroviral therapy regimens. *Pediatrics*, 2004, *114* : e235-e242.
72. EUROPEAN PAEDIATRIC LIPODYSTROPHY GROUP. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*, 2004, *18* : 1443-1451.
73. TASSIOPOULOS K, WILLIAMS PL, SEAGE GR 3rd et al. Association of hypercholesterolemia incidence with antiretroviral treatment, including protease inhibitors, among perinatally HIV-infected children. *J AIDS*, 2008, *47* : 607-614.
74. ROSSO R, PARODI A, D'ANNUNZIO G et al. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *Eur J Endocrinol*, 2007, *157* : 655-659.
75. ERGUN-LONGMIRE B, LIN-SU K, DUNN AM et al. Effects of protease inhibitors on glucose tolerance, lipid metabolism, and body composition in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *Endocr Pract*, 2006, *12* : 514-521.
76. HARTMAN K, VERWEEL G, DE GROOT R et al. Detection of lipodystrophy in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, *25* : 427-431.
77. ENGELSON ES, ARPADI SM. Editorial comment : wanted-noninvasive interventions for lipodystrophy in HIV-infected children. *AIDS Read*, 2007, *17* : 456-457.
78. BONNET D, AGGOUN Y, SZEZEPANSKI et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS*, 2004, *18* : 1037-1041.
79. CHARAKIDA M, DONALD AE, GREEN H et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children : impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation*, 2005, *112* : 103-109.
80. MCCOMSEY GA, O'RIORDAN M, HAZEN SL et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS*, 2007, *11* : 921-927.
81. PUTHANAKIT T, OBERDORFER P, AKARATHUM N et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, *25* : 53-58.
82. ANSELMI A, VENDRAMI D, RAMPON O et al. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus type 1-infected children with different virological responses to anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol*, 2007, *150* : 442-450.

83. STEENHOFF AP, WOOD SM, SHAH SS et al. Cutaneous *Mycobacterium avium* complex infection as a manifestation of the immune reconstitution syndrome in a human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26 : 755-757.
84. MCCOMSEY G, BHUMBRA N, MA JF et al. First Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children : results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics*, 2003, 111 : e275-e281.
85. VIGANO A, ALDROVANDI GM, GIACOMET V et al. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children. *Antivir Ther*, 2005, 10 : 917-924.
86. ROSSO R, NASI M, DI BIAGIO A et al. Effects of the change from stavudine to tenofovir in human immunodeficiency virus-infected children treated with highly active antiretroviral therapy : studies on mitochondrial toxicity and thymic function. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27 : 17-21.
87. VIGANÒ A, BRAMBILLA P, CAFARELLI L et al. Normalization of fat accrual in lipoatrophic, HIV-infected children switched from stavudine to tenofovir and from protease inhibitor to efavirenz. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 297-302.
88. VAN DER LEE M, VERWEEL G, DE GROOT R et al. Pharmacokinetics of a once-daily regimen of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir Ther*, 2006, 11 : 439-445.
89. ROSSO R, DI BIAGIO A, DENTONE C et al. Lopinavir/ritonavir exposure in treatment-naïve HIV-infected children following twice or once daily administration. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57 : 1168-1171.
90. MCKINNEY RE JR, RODMAN J, HU C et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naïve children and adolescents : Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics*, 2007, 120 : e416-e423.
91. MONPOUX F, TRICOIRE J, LALANDE M et al. Treatment interruption for virological failure or as sparing regimen in children with chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 2004, 18 : 2401-2409.
92. GIBB DM, DUONG T, LECLIZIO VA et al. Collaborative HIV Paediatric Study Steering Committee. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23 : 446-450.
93. SAITOH A, FOCA M, VIANI RM et al. Clinical outcomes after an unstructured treatment interruption in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *Pediatrics*, 2008, 121 : e513-e521.
94. LARRU B, DE MENDOZA C, BELLÓN JM et al. Predictive factors of virological success to salvage regimens containing protease inhibitors in HIV-1 infected children. *BMC Infect Dis*, 2007, 7 : 55.
95. LAMBERT JS. HIV vaccines in infants and children. *Paediatr Drugs*, 2005, 7 : 267-276.
96. KLUGMAN KP, MADHI SA, HUEBNER RE et al. Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*, 2003, 349 : 1341-1348.
97. ABZUG MJ, PELTON SI, SONG LY et al. Immunogenicity, safety, and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25 : 920-929.
98. LEVIN MJ, GERSHON AA, WEINBERG A et al. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis*, 2006, 194 : 247-255.
99. ESPOSITO S, BOJANIN J, PORTA A et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in human immunodeficiency virus-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24 : 1117-1120.
100. YLITALO N, BROGLY S, HUGHES MD et al. Risk factors for opportunistic illnesses in children with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006, 160 : 778-787.
101. GONA P, VAN DYKE RB, WILLIAMS PL et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA*, 2006, 296 : 292-300.
102. CHINTU C, BHAT GJ, WALKER AS et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP) : a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364 : 1865-1871.
103. THURET I, LACAÏLLE F, CANIONI D et al. Histopathology of the liver in adolescents co-infected with HIV and hepatitis C virus. *AIDS*, 2003, 17 : 2265-2267.
104. ENGLAND K, THORNE C, NEWELL ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6 : 83-90.
105. MICHELOUD D, JENSEN J, BELLÓN JM et al. Long-term response to highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting children : 6 years of follow-up. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26 : 1061-1064.

106. KEST H, BROGLY S, McSHERRY G et al. Malignancy in perinatally human immunodeficiency virus-infected children in the United States. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24 : 237-242.
107. KINCAID L. Modern HAART decreases cancers in children with HIV. *Lancet Oncol*, 2007, 8 : 103.
108. CHIAPPINI E, GALLI L, TOVO PA et al. Cancer rates after year 2000 significantly decrease in children with perinatal HIV infection : a study by the Italian Register for HIV Infection in Children. *J Clin Oncol*, 2007, 25 : 97-101.
109. THÖNI GJ, LALANDE M, BACHLARD G et al. Évolution de la qualité de vie des enfants et adolescents infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sous multithérapie antirétrovirale : effet de l'âge et du contexte familial. *Arch Pédiatr*, 2006, 13 : 130-139.
110. LEE GM, GORTMAKER SL, McINTOSH K et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219C Team. Quality of life for children and adolescents : impact of HIV infection and antiretroviral treatment. *Pediatrics*, 2006, 117 : 273-283.
111. GAUGHAN DM, HUGHES MD, OLESKE JM et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C Team. Psychiatric Hospitalizations among children and youths with human Immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 2004, 113 : 544-551.
112. MURPHY DA, MOSCICKI AB, VERMUND SH et al. Psychological distress among HIV(+) adolescents in the REACH study : effects of life stress, social support, and coping. *The Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. J Adolesc Health*, 2000, 26 : 391-398.
113. FUNCK-BRENTANO I. Troubles psychiatriques des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Encycl Méd Chir (Paris), Pédiatrie*, 1998, 4-102-C-20, 8 pages.
114. MISDRAHI D, VILA G, FUNCK-BRENTANO I et al. DSM-IV mental disorders and neurological complications in children and adolescents with human immunodeficiency virus type 1 infection (HIV-1). *Eur Psychiatry*, 2004, 19 : 182-184.
115. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS. Disclosure of illness status to children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*, 1999, 103 : 164-166.
116. GERSON AC, JOYNER M, FOSARELLI P et al. Disclosure of HIV diagnosis to children : when, where, why, and how. *J Pediatr Health Care*, 2001, 15 : 161-167.
117. FUNCK-BRENTANO I, COSTAGLIOLA D, SEIBEL N et al. Patterns of disclosure and perceptions of the human immunodeficiency virus in infected elementary school-age children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1997, 151 : 978-985.
118. TROCMÉ N. Formations de l'inconscient et imaginaire chez l'enfant séropositif au VIH. *J Psychol*, 2003, 212 : 63-66.
119. CIRCULAIRE MINISTÉRIELLE n° 92-194 du 29 JUIN 1992. Accueil des enfants porteurs du de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les établissements d'enseignement publics et privés sous contrat des premiers et second degrés.
120. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS. Education of children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 2000, 105 : 1358-1360.
121. TROCMÉ N. Quand adolescence rime avec séropositivité. *Santé mentale*, 2003, 75 : 12-16.
122. TROCMÉ N. Deux années de rencontres au sein d'un groupe d'adolescents séropositifs. *Le Journal de la Démocratie sanitaire*, 2002, 142.
123. FUNCK-BRENTANO I, HEFEZ S, VEBER F et al. Intérêts et limites d'un groupe de parole pour adolescents infectés par le VIH. *Psychiatrie de l'enfant*, 2004, 2 : 341-391.
124. VAUDRE G, MARTELET S, COURPOTIN C et al. Adhésion au traitement antirétroviral chez l'enfant atteint d'une infection à VIH. *La Lettre de l'infectiologue*, 2001, 3 : 73-78.
125. MELLINS CA, BRACKIS-COTT E, DOLEZAL C et al. The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23 : 1035-1041.
126. TROCMÉ N, VAUDRE G, DOLLFUS C et al. Observance du traitement antirétroviral de l'adolescent séropositif pour le VIH. *Arch Pédiatr*, 2002, 9 : 1241-1247.
127. NAAR-KING S, TEMPLIN T, WRIGHT K et al. Psychosocial factors and medication adherence in HIV-positive youth. *AIDS Patient Care STDS* 2006, 20 : 44-47
128. LYON ME, TREXLER C, TOWNSEND CA et al. A family group approach to increasing adherence in HIV-infected youths : results of a pilot project. *Aids Patient Care STD*, 2003, 17 : 299-308.
129. FUNCK-BRENTANO I, DALBAN C, VEBER F et al. Evaluation of a peer support group therapy for HIV-infected adolescents. *AIDS*, 2005, 19 : 1501-1508.
130. MARTIN S, ELLIOTT-DESORBO DK, WOLTERS PL et al. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26 : 61-67.
131. GARVIE PA, LENSING S, RAI SN. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. *Pediatrics*, 2007, 119 : e893-e899.

132. WILLIAMS PL, STORM D, MONTEPIEDRA G et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*, 2006, *118* : e1745-e1757.
133. NAAR KING S, WRIGHT K, PARSONS JT et al. Healthy choices : motivational enhancement therapy for health risk behaviors in HIV-positive youth. *AIDS Educ Prev*, 2006, *18* : 1-11.
134. DECKER MR, SILVERMAN JG, RAJ A. Dating violence and sexually transmitted disease/HIV testing and diagnosis among adolescent females. *Pediatrics*, 2005, *116* : e272-e276.
135. CHOI KH, OPERARIO D, GREGORICH SE et al. Substance use, substance choice, and unprotected anal intercourse among young Asian American and Pacific Islander men who have sex with men. *AIDS Educ Prev*, 2005, *17* : 418-429.
136. GAROFALO R, DELEON J, OSMER E et al. Overlooked, misunderstood and at-risk : exploring the lives and HIV risk of ethnic minority male-to-female transgender youth. *J Adolesc Health*, 2006, *38* : 230-236.

## ANNEXE 1. LES DIFFÉRENTES MOLÉCULES UTILISABLES CHEZ L'ENFANT : FORMES GALÉNIQUES, STATUT AMM ET DOSES

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids	Suggestions de simplifications ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Zidovudine Retrovir®	Sirop 10 mg/ml	Gél 100, 250 mg Cp 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 90 à 160 mg/m <sup>2</sup> × 3 ou 4/j Maxi : 200 mg × 4/j (> 12 ans : idem adulte)	< 6 semaines : 4 mg/kg × 2/j > 6 semaines : 8 mg/kg × 2/j
Lamivudine Epivir®	Sirop 10 mg/ml	Cp 150, 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 4 mg/kg × 2/j maxi : 150 mg × 2/j (> 12 ans : idem adulte)	< 4 semaines : 2 mg/kg × 2/j > 4 semaines : 4 mg/kg × 2/j ou 8 mg/kg × 1/j
Zidovudine + lamivudine Combivir®	Non	Cp 300/150 mg	12 ans	Idem adulte	1/2 cp possible dès 20 kg si capable de les avaler
Stavudine Zerit®	Sirop à reconstituer 1 mg/ml	Gél 20, 30 mg	Nouveau-né	J0 à J13 : 0,5 mg/kg × 2/j > J14 et < 30 kg : 1 mg/kg × 2/j > 30 kg et < 60kg : 30 mg × 2/j (> 60 kg : idem adulte)	< 2 semaines : 0,5 mg/kg × 2/j > 2 semaines : 1 mg/kg × 2/j
Didanosine Videx®	Sirop à reconstituer 10 mg/ml, incluant anti-acide	Cp 50, 100, 150 mg Gél 125, 200, 250, 400 mg	3 mois	120 mg/m <sup>2</sup> × 2/j ou 240 mg/m <sup>2</sup> × 1/j 90 mg/m <sup>2</sup> × 2/j ou 180 mg/m <sup>2</sup> × 1/j si administré avec la zidovudine	< 4 mois : 2 mg/kg × 2/j > 4 mois : 4 mg/kg × 2/j ou 8 mg/kg × 1/j
Abacavir Ziagen®	Sirop 20 mg/ml	Cp 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 8 mg/kg × 2/j maxi : 300 mg × 2/j (> 12 ans : idem adulte)	8 mg/kg × 2/j ou 16 mg/kg × 1/j Dose unique par jour validée > 2 ans
Abacavir + lamivudine Kivexa®	Non	Cp 600/300 mg	12 ans	Idem adulte	1/2 cp possible dès 20 kg si capable de les avaler
Emtricitabine Emtriva®	Sirop 10 mg/ml	Cp 200 mg	4 mois	6 mg/kg × 1/j Maxi : 240 mg/j Gél uniquement si > 33 kg Bio-équivalence cp/sirop : 200/240	
Ténofovir Viread®	Non	Cp 300 mg	18 ans	–	Expérience pédiatrique limitée 200 mg/m <sup>2</sup> × 1/j ou 8 mg/kg × 1/j

suite du tableau page suivante ►

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids	Suggestions de simplifications ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Ténofovir + emtricitabine Truvada®	Non	Cp 300/200 mg	18 ans	–	Même remarque que pour Viread®
Névirapine Viramune®	Sirup 10 mg/ml	Cp 200 mg	2 mois	2 mois-8 ans : 4 mg/kg × 1/j pendant 2 semaines, puis 7 mg/kg × 2/j 8 ans-16 ans : 4 mg/kg × 1/j pendant 2 semaines, puis 4 mg/kg × 2/j Maxi : 400 mg/j, quel que soit l'âge (> 50kg : idem adulte)	0 à 2 mois : idem 2 mois-8 ans
Efavirenz Sustiva®	Sirup 30 mg/ml	Gél 50, 200 mg	3 ans et > 13 kg	En gélule : 13 à 15 kg : 200 mg × 1/j 15 à 20 kg : 250 mg × 1/j 20 à 25 kg : 300 mg × 1/j 25 à 32,5 kg : 400 mg × 1/j (> 40 kg : idem adulte)  En sirup : 13 à 15 kg : 3 à 5 ans : 360 mg = 12 ml × 1/j > 5 ans : 270 mg = 9 ml × 1/j 15 à 20 kg : 3 à 5 ans : 390 mg = 13 ml × 1/j > 5 ans : 300 mg = 10 ml × 1/j 20 à 25 kg : 3 à 5 ans : 450 mg = 15 ml × 1/j > 5 ans : 360 mg = 12 ml × 1/j 25 à 32,5 kg : 3 à 5 ans : 510 mg = 17 ml × 1/j > 5 ans : 450 mg = 15 ml × 1/j 32,5 à 40 kg : 510 mg = 17 ml × 1/j > 40 kg : 720 mg = 24 ml × 1/j	13 mg/kg × 1/j Pas de données au-dessous de 3 ans Biodisponibilité du sirup plus faible que celle de la gélule
Nelfinavir Viracept® (commercialisation suspendue)	Poudre 50 mg/mesure Cp à 250 mg écrasés	Cp 250 mg	3 ans	25 à 30 mg/kg × 3/j 50 à 55 mg/kg × 2/j	< 3 mois : 50 mg/kg × 3/j ou 75 mg/kg × 2/j Préférez cp écrasés plutôt que poudre > 3 mois : 55 mg/kg × 2/j sous réserve d'un contrôle des taux sériques résiduels

suite du tableau page suivante ►

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids	Suggestions de simplifications ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Lopinavir/ritonavir Kaletra®	Sirop 80 mg/20 mg/ml (lopinavir/ritonavir)	Cp 200/50 mg Cp 100/25 mg	2 ans	230 mg/m <sup>2</sup> × 2/j Maxi : 400 mg × 2/j	< 15 kg : 12 mg/kg × 2/j > 15 kg : 10 mg/kg × 2/j Augmenter la posologie à 10 mg/kg × 2/j si association avec efavirenz, névirapine ou amprénavir  Éthanol 42 p. 100 v/v a priori sans conséquence Tolérance du propylène glycol à évaluer chez nouveau-né et prématuré
Fosamprénavir Telzir®	Sirop 50 mg/ml	Cp 700 mg	6 ans	–	Utilisation toujours en association au ritonavir 10 mg/kg × 2/j + 100 mg × 2/j de ritonavir Propylène glycol à forte concentration : contre-indication chez le nouveau-né
Tipranavir Aptivus®	Non	Cp 600 mg	18 ans	–	Aucune donnée chez l'enfant
Atazanavir Reyataz®	Poudre 50 mg/mesure	Gél 150, 200 mg	18 ans	–	> 50 kg : 300 mg × 1/j + 100 mg de ritonavir < 50 kg : 200 mg × 1/j + 100 mg de ritonavir
Indinavir Crixivan®	Non	Gél 100, 200 mg	4 ans	500 mg/m <sup>2</sup> × 3/j sans boost de ritonavir	15 mg/kg × 2/j + 100 mg × 2/j de ritonavir
Saquinavir Fortovase®	Non	Gél 200 mg Cp 500 mg	16 ans	Idem adulte	Pas de donnée disponible

suite du tableau page suivante ►

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids	Suggestions de simplifications ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Darunavir Prezista®	Non	Cp 300 mg	18 ans		20 à 30 kg : (375 mg + 50 mg de ritonavir) × 2/j 30 à 40 kg : (450 mg +60 mg de ritonavir) × 2/j > 40 kg : (600 mg + 100 mg de ritonavir) × 2/j
Enfuvirtide Fuzeon®	Injection sous-cutanée	90 mg/ml	> 6 ans	2 mg/kg × 2/j	
Raltégravir Isentress®	Non	Cp 400 mg	18 ans		Aucune information
Maraviroc Celsentri®	Non	Cp 150 mg Cp 300 mg	18 ans		Aucune information

## ANNEXE 2. CLASSIFICATION 1994 DE SÉVÉRITÉ CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIH DE L'ENFANT (CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL)

<b>A. Classification clinique (résumée)</b>	
Catégorie N	<i>Asymptomatique</i>
Catégorie A	<i>Symptômes mineurs</i> : lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL ou bronchiques récidivantes
Catégorie B	<i>Symptômes modérés</i> (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, léiomyosarcome
Catégorie C	<i>Symptômes sévères</i> : 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) (voir B).

<b>B. Évaluation du degré de déficit immunitaire, fondé sur le taux de lymphocytes CD4 en fonction de l'âge (exprimé en valeur absolue et en pourcentage)</b>				
		<b>&lt; 12 mois</b>	<b>1-5 ans</b>	<b>6-12 ans</b>
I	Pas de déficit immunitaire			
	– pourcentage	≥ 25	≥ 25	≥ 25
	– valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	≥ 1 500	≥ 1 000	≥ 500
II	Déficit immunitaire modéré			
	– pourcentage	15-24	15-24	15-24
	– valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	750-1 499	500-999	200-499
III	Déficit immunitaire sévère			
	– pourcentage	< 15	< 15	< 15
	– valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	< 750	< 500	< 200

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