



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent vivant avec le VIH

Validé par le Collège le 30 mai 2024

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés dans le descriptif de la publication et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent vivant avec le VIH
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC) - Label
Objectif(s)	Réactualisation de la prise en charge de l'infection à VIH chez l'enfant et l'adolescent
Cibles concernées	Patients concernés par le thème : enfants et adolescents vivant avec le VIH Professionnels concernés par le thème : professionnels de santé (pédiatres, infectiologues, médecins généralistes, médecins scolaires, virologues, infirmiers, psychologues, travailleurs sociaux, pharmaciens), centres de Protection Maternelle et Infantile Associations de patients
Demandeur	Conseil national du SIDA et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) Maladies infectieuses émergentes
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Pr Pierre Delobel (CNS, ANRS MIE), M. Alexandre Pitard (HAS)
Recherche documentaire	Dr Fanny Alby-Laurent (rédactrice), Mr Aurélien Dancoisne (documentaliste HAS)
Auteurs	Pr Albert Faye, pédiatre, AP-H Hôpital Robert Debré, Paris - pilote du groupe Traitement ARV de l'enfant Dr Fanny Alby-Laurent, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris Dr Camille Brehin, pédiatre, CHU de Toulouse Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024) Mme Hélène Pollard, association Sol En Si, TRT-5 CHV Dr Véronique Reliquet, infectiologue, CHU de Nantes Dr Camille Runel-Belliard, pédiatre CHU de Bordeaux Mme Nadine Trocme, psychologue, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf). Par ailleurs, la base de données publique « Transparence-Santé » (www.transparence.sante.gouv.fr) rend accessible les informations déclarées par les entreprises concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant ces entreprises et les acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations déclarées par les entreprises ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des membres du groupe de travail à ce travail.
Validation	Version du 30 mai 2024
Actualisation	
Autres formats	Les recommandations et l'argumentaire sont téléchargeables sur site www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – mai 2024 – ISBN : 978-2-11-172150-0

Sommaire

Préambule	7
1. Introduction	9
1.1. Épidémiologie	9
1.2. Particularités pédiatriques de l'infection à VIH	10
1.2.1. Particularités du profil évolutif de l'infection de l'enfant	10
1.2.2. Limites du choix des antirétroviraux en pédiatrie	10
1.2.3. Résultats des multithérapies en pédiatrie et importance de leur évaluation à long terme	11
2. Quand débiter le traitement antirétroviral chez l'enfant ou l'adolescent VVIH ?	13
3. Quel bilan faut-il réaliser avant de débiter un traitement antirétroviral chez l'enfant ou l'adolescent VVIH ?	17
4. Quels sont les critères de choix et les modalités du traitement antirétroviral initial chez l'enfant ou l'adolescent VVIH?	20
4.1. Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques	20
4.2. Choix du 3e agent	22
4.2.1. Inhibiteurs d'intégrase	22
4.2.2. Inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir	23
4.2.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	24
4.3. Autres molécules	25
4.4. Antirétroviraux injectables d'action prolongée	25
5. Quelles sont les modalités de suivi et d'accompagnement du traitement de l'enfant et de l'adolescent VVIH ?	46
5.1. Efficacité	46
5.2. Tolérance	46
5.2.1. Toxicité digestive et hépatique	46
5.2.2. Allergie / Hypersensibilité	47
5.2.3. Toxicité neurologique	47
5.2.4. Toxicité métabolique	47
5.2.5. Toxicité hématologique	48
5.2.6. Toxicité rénale	48
5.2.7. Toxicité osseuse	48
5.3. Observance	48
6. Quelles sont les indications et les modalités de changement du	

traitement chez l'enfant et l'adolescent VVIH en dehors de l'échec thérapeutique ?	52
6.1. Une simplification thérapeutique	52
6.2. Une optimisation du traitement	52
6.3. Une mauvaise tolérance du traitement en cours	53
6.4. Un allègement du traitement	53
7. Quels sont les principes généraux de gestion de l'échec thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?	60
8. Quelles sont les modalités de prévention des infections bactériennes et opportunistes chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?	62
9. Quelles sont les stratégies de dépistage et les modalités de traitement du VHB et du VHC chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?	65
9.1. Co-infection VIH-VHC	65
9.2. Co-infection VIH-VHB	66
10. Quelle stratégie de dépistage et/ou prévention des cancers proposer chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?	70
11. Quelles sont les particularités de la prise en charge psychologique et sociale de l'enfant et de l'adolescent VVIH ?	74
11.1. L'annonce de la séropositivité à l'enfant	74
11.2. L'information de l'entourage et des structures d'accueil	75
11.3. La transition	75
11.4. Sexualité, quelles spécificités ?	76
11.4.1. Sexualité et prévention chez les jeunes nés avec le VIH	76
11.4.2. Les adolescents infectés par voie sexuelle	77
Méthode de travail	80
Table des annexes	84
Références bibliographiques	104
Participants	108
Abréviations et acronymes	110

Préambule

Contexte

Grâce à l'efficacité des stratégies de prévention, le nombre des transmissions périnatales est devenu très faible en France. La population d'enfants et d'adolescents vivant avec le VIH (VVIH) en France, comporte deux groupes épidémiologiques distincts: (i) des enfants et adolescents ayant été infectés par transmission materno-fœtale, la plupart originaires de pays de forte endémie, notamment d'Afrique sub-saharienne; (ii) des adolescents infectés par transmission sexuelle qui représentent désormais la majorité des nouveaux cas d'infection VIH en France dans cette population pédiatrique. L'évolution de l'infection pédiatrique en France est donc marquée par une proportion croissante d'adolescents VVIH liés à ces cas incidents et à l'avancée en âge des enfants infectés par transmission mère-enfant.

Les objectifs généraux de prise en charge sont les mêmes que chez l'adulte, mais avec des particularités pédiatriques d'utilisation des antirétroviraux, dont le choix est limité chez l'enfant par manque de galéniques adaptées. Comme chez l'adulte, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure chez l'enfant VVIH et traité. Mais des questions sur l'efficacité et la tolérance à long terme des traitements se posent dans cette population.

Dans tous les cas en pédiatrie, la complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances, la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire notamment psychosociale adaptée et le faible nombre d'enfants VVIH en France, imposent que le suivi thérapeutique soit effectué dans un centre spécialisé. La transition de prise en charge des adolescents VVIH en service d'adultes nécessite une collaboration étroite entre les structures pédiatriques et adultes.

Enjeux

Enjeux pour les patients

Optimiser la prise en charge globale des enfants et adolescents vivant avec le VIH.

Enjeux de santé publique

Assurer une prise en charge optimale à court, moyen et long terme de l'infection à VIH de l'enfant pour en prévenir les différentes complications.

Patients concernés

Enfants et adolescents VVIH et leurs familles

Associations de patients

Professionnels concernés

Professionnels de santé : pédiatres, infectiologues, médecins généralistes, médecins scolaires, virologues, infirmiers, psychologues, travailleurs sociaux, pharmaciens, centres de Protection Maternelle et Infantile.

Objectifs de la recommandation

Les objectifs des recommandations sont les suivants :

- Réactualisation de la prise en charge du VIH chez l'enfant et l'adolescent
- La prise en charge du nouveau-né d'une mère vivant avec le VIH est développée dans le chapitre « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte, et prévention de la transmission mère-enfant »

Questions

- Quand débiter le traitement antirétroviral chez l'enfant ou l'adolescent VVIH ?
- Quel bilan faut-il réaliser avant de débiter un traitement chez l'enfant ou l'adolescent VVIH ?
- Quels sont les critères de choix et les modalités du traitement antirétroviral initial chez l'enfant ou l'adolescent VVIH ?
- Quelles sont les modalités de suivi et d'accompagnement du traitement de l'enfant et de l'adolescent VVIH ?
- Quelles sont les indications et les modalités de changement du traitement chez l'enfant et l'adolescent VVIH en dehors de l'échec thérapeutique ?
- Quels sont les principes généraux de gestion de l'échec thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?
- Quel schéma vaccinal proposer chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?
- Quelles sont les modalités de prévention des infections bactériennes et opportunistes chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?
- Quelles sont les stratégies de dépistage et les modalités de traitement du VHB et du VHC chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?
- Quelle stratégie de dépistage ou de prévention des cancers proposer chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?
- Quelles sont les particularités de la prise en charge psychologique et sociale de l'enfant et de l'adolescent VVIH

1. Introduction

1.1. Épidémiologie

Grâce à l'efficacité des stratégies de prévention, le nombre des transmissions périnatales est devenu très faible en France. La cohorte nationale prospective EPF CO1-CO11 a enregistré 88 contaminations entre 2000 et 2010, et 10 entre 2011 et 2020, sur un suivi d'environ 1000 femmes vivant avec le VIH (VVIH) par an¹. Dans le cadre de la transmission mère-enfant du VIH, Santé publique France a enregistré 200 nouveaux diagnostics d'infection entre 2010 et 2020. La majorité des enfants venait de pays de forte endémie, essentiellement d'Afrique subsaharienne mais 55 étaient nés en France dont 46 entre 2011 et 2020. Bien que rares, quelques diagnostics tardifs, parfois au stade SIDA, sont aussi effectués chez des enfants nés en France dont les mères ont échappé au dépistage par exemple dans le cadre d'une sérologie VIH non faite pendant la grossesse ou d'une primo-infection maternelle en cours de grossesse ou d'allaitement. Parfois les enfants nés à l'étranger ont déjà été traités dans leur pays d'origine et sont porteurs de virus multi-résistants².

Mais actuellement, la grande majorité des cas incidents d'infections pédiatriques relève d'une transmission sexuelle, aussi bien chez des jeunes nés en France qu'à l'étranger. Au diagnostic d'infection à VIH, 471 des 848 cas pédiatriques notifiés à Santé publique France entre 2010 et 2020 avaient entre 15 et 18 ans et étaient très majoritairement infectés par voie sexuelle².

L'évolution de l'infection pédiatrique en France est donc marquée par une proportion croissante d'adolescents liés à ces cas incidents et à l'avancée en âge des enfants infectés par transmission mère-enfant. Outre les difficultés de prise en charge thérapeutique et psychologique, se pose le problème de la transition en service d'adultes qui nécessite une collaboration étroite entre les structures pédiatriques et adultes. Les adolescents infectés par voie sexuelle sont pour la plupart suivis d'emblée en médecine adulte.

Compte-tenu du « vieillissement » de la population et de la rareté des nouvelles inclusions, la cohorte périnatale des enfants VVIH ANRS-EPF CO10 comptait 208 enfants de moins de 18 ans lors de sa dernière évaluation en 2018, certains critères tels que la notion d'un traitement antérieur pour des enfants nés à l'étranger, ou des problèmes d'ordre social limitant l'inclusion dans cette cohorte. Ainsi on peut évaluer à moins de 500 le nombre d'enfants pris en charge en 2023 par les services pédiatriques spécialisés alors qu'un nombre croissant de jeunes entre 18 et 35 ans relèvent de services adultes avec une prise en compte de leur problématique spécifique.

Dans tous les cas en pédiatrie, la complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances, la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire notamment psychosociale adaptée et le faible nombre d'enfants VVIH en France, imposent que le suivi thérapeutique soit effectué dans un centre spécialisé.

1.2. Particularités pédiatriques de l'infection à VIH

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

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

En l'absence de traitement, la maladie de l'enfant est d'évolution bimodale : environ 15% des enfants VVIH développent une forme évolutive précoce et sévère souvent associée à une encéphalopathie. Les autres enfants ont un profil évolutif peu différent de celui de l'adulte avec un risque cumulé de SIDA de l'ordre de 4 à 5% par an. Environ 2% des enfants ont un profil de non-progresseurs à long terme à plus de 10 ans. 3

Comme les adultes, les enfants traités ont une espérance de vie proche de la population générale en situation immunovirologique contrôlée. Les problèmes spécifiques à la pédiatrie sont : le passage de l'adolescence, qui peut augmenter le risque de morbi-mortalité en cas de mauvaise observance et la toxicité possible des traitements à long terme.

Actuellement, quasiment tous les enfants VVIH vivant en France bénéficient d'un traitement ARV efficace. En cas de mise en route très précoce du traitement, une des particularités pédiatriques est que la sérologie VIH peut rester négative avec toutefois une détection du virus par des techniques ultrasensibles 4-6 . Des « guérisons fonctionnelles » ou plutôt rémissions ont aussi été décrites après l'arrêt d'un traitement très précoce de manière comparable aux situations de contrôle post-traitement décrites chez l'adulte 7,8. Ces situations font l'objet de travaux de recherche physiopathologique et restent exceptionnelles avec pour certaines une reprise de la réplication virale au décours de l'arrêt d'un traitement.

1.2.2. Limites du choix des antirétroviraux en pédiatrie

Des progrès indéniables ont été poursuivis ces dernières années dans la mise à disposition des ARV en pédiatrie. Des efforts doivent toutefois être faits par l'industrie pharmaceutique, notamment dans le développement de formes combinées accessibles aux moins de 12 ans. Le délai entre l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'adulte et son extension chez l'enfant reste trop long, nécessitant le recours à des prescriptions hors AMM.

Dans le rapport de prise en charge des PVVIH en 2018, des données de pharmacocinétique de tolérance et d'efficacité avaient déjà été rapportées pour plusieurs formes combinées telles que l'association abacavir/lamivudine/dolutégravir (ABC/3TC/DTG), elvitégravir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine (EVG/c/TAF/FTC), rilpivirine/tenofovir alafenamide/emtricitabine (RPV/TAF/FTC) et darunavir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine (DRV/c/TAF/FTC). Ces données avaient permis d'abaisser l'âge de l'administration de ces molécules à 12 ans.

Depuis la rédaction des dernières recommandations, on note plusieurs avancées :

- La mise à disposition des comprimés de 10 et 25 mg de DTG a permis l'obtention pour cette molécule d'une AMM chez les enfants âgés de 6 à 12 ans (15 à 40 kg) en 2018. Celle des comprimés orodispersibles de 5 mg a permis d'avoir en 2021 une AMM chez le nourrisson de plus de 4 semaines et de plus de 3 kg, puis de disposer fin 2023 de comprimés orodispersibles d'une formulation combinée d'ABC/3TC/DTG pour des patients de plus de 14 kg.
- L'âge de l'AMM a été abaissé pour plusieurs ARV utilisés chez les adultes :
 - La forme combinée EVC/c/TAF/FTC peut être donnée à partir de l'âge de 6 ans chez les enfants de plus de 25 kg.
 - La doravirine (DOR) peut être utilisée à partir de l'âge de 12 ans, seule ou en association.
 - L'étravirine (ETR) et le maraviroc (MVC) peuvent être utilisés à partir de l'âge de 2 ans en cas d'échec immunovirologique d'un traitement de première ligne.
 - La forme combinée BIC/TAF/FTC utilisée chez l'adulte a été autorisée en 2019 pour une utilisation à partir de 12 ans du fait de données pédiatriques extrêmement rassurantes en terme de tolérance et d'efficacité 9. En 2021, la FDA a étendu son autorisation d'utilisation chez l'enfant pesant entre 14 et 25 kg grâce à l'arrivée d'une nouvelle forme galénique de BIC/TAF/FTC (30mg/120mg/15mg) adaptée à l'enfant. L'AMM a été obtenue en 2023 et mis à disposition en 2024.
- D'autres molécules sont autorisées par la FDA mais n'ont pas encore l'AMM dans la même indication en France :
 - L'association rilpivirine (RPV) LP + cabotégravir (CAB) LP en suspension injectable chez l'adolescent de plus de 35 kg.

Les ARV utilisables en pédiatrie avec leur posologie et l'âge de leur AMM et autorisations FDA sont repris dans l'Annexe 1.

1.2.3. Résultats des multithérapies en pédiatrie et importance de leur évaluation à long terme

Comme chez l'adulte, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure chez l'enfant VVIH et traité. La proportion d'enfants ayant une charge virale plasmatique indétectable sous traitement ARV se rapproche de celle observée chez l'adulte, tout en restant inférieure à celle-ci 10. Certaines études retrouvent en effet un risque relatif d'échec chez l'enfant de l'ordre de 2,2 par rapport à l'adulte. Dans une étude menée en Inde sur plus de 300 enfants âgés de 2 à 12 ans, les taux de succès immunologique et virologique après un an d'une première ligne de traitement ARV étaient de 89 et 71% respectivement 11. Une étude en cours de publication de l'Enquête Pédiatrique Française a montré, à durée d'infection égale à l'adulte, une proportion d'échecs virologiques plus élevée chez l'enfant en particulier chez le nourrisson et l'adolescent (R. Seng et al. données non publiées).

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

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

2. Quand débuter le traitement antirétroviral chez l'enfant ou l'adolescent VVIH ?

L'ensemble des études pédiatriques montre un avantage à l'initiation précoce d'un traitement ARV. L'ensemble des recommandations internationales préconisent donc une initiation rapide du traitement ARV, définie comme une thérapie initiée immédiatement ou dans les jours suivant le diagnostic du VIH, quel que soit l'âge, les symptômes ou le nombre de CD4, sauf chez les enfants atteints d'infection neuroméningée à *Cryptococcus* sp. ou d'infection disséminée à *Mycobacterium tuberculosis* complex en raison du risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire^{12–15}.

Chez les enfants âgés de moins d'un an, l'initiation précoce d'un traitement ARV est associée à un meilleur contrôle de la charge virale, une meilleure reconstitution immunitaire, une diminution de la taille du réservoir viral, de la mortalité et du risque d'encéphalopathie^{5,6,16–27}. Les enfants chez qui le traitement a pu être débuté précocement ont également une meilleure croissance et un meilleur développement psychomoteur à long terme^{28,29}.

Il a également été démontré qu'un traitement précoce préserve la fonction immunitaire^{18,30,31} et peut prévenir ou réduire l'inflammation persistante, un facteur précipitant de maladies cardiovasculaires, rénales et hépatiques et de malignité^{32,33}.

Chez les enfants de plus d'un an, de plus en plus de données sont aussi en faveur d'une initiation précoce du traitement. Une étude observationnelle portant sur plus de 20 000 enfants âgés de 1 à 16 ans issus de 19 cohortes en Europe, en Afrique australe et en Afrique de l'Ouest a montré que la mise en place précoce d'un traitement antirétroviral (avant que le nombre de lymphocytes T CD4 soit $<350/\mu\text{L}$) était associée à une diminution du taux de mortalité et à une meilleure croissance des enfants âgés de moins de 10 ans³⁴. D'autres études ont également montré qu'une initiation précoce du traitement ARV était associée à une meilleure reconstitution immunitaire^{35,36}.

L'incidence de la pneumopathie lymphoïde est devenue plus rare depuis la mise en route précoce du traitement ARV. Celle-ci peut cependant être présente au diagnostic, mimant parfois une miliaire tuberculeuse. Sa prise en charge repose la mise en route rapide d'un traitement ARV +/- associé à des immunoglobulines IV et de la kinésithérapie respiratoire.

Tableau 1 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
World Health Organization, 2021 14	Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring	Oui	Mise à jour de la prise en charge des adultes, adolescents et enfants infectés par le VIH	Oui	Oui	R : oui V : oui
World Health Organization, 2021 13	Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring	Oui	Mise à jour de la prévention et de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des enfants infectés par le VIH	Oui	Oui	R : oui V : oui
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023 12 Etats-Unis	Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	Oui	Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH	Oui	Oui	R : oui V : oui
PENTA 2023 15	Pediatric HIV Treatment	Oui	Prévention et traitement du VIH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	Oui	Oui	R : oui V : oui

Tableau 2 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
--------------------------------	-------	--------------------------------

World Health Organization, 2021 14	Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring	<ul style="list-style-type: none"> -Le TAR doit être débuté chez tous les nourrissons, enfants et adolescents infectés par le VIH quel que soit leur état clinique et leur nombre de CD4 - Le TAR doit être débuté le plus rapidement possible en l'absence de cryptococcose ou de TB neuroméningée
World Health Organization, 2021 13	Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring	<ul style="list-style-type: none"> -Le diagnostic de TB, en dehors du diagnostic de TB neuro-méningée, ne doit pas retarder la mise en route du TAR chez l'enfant infecté par le VIH. -Le traitement antituberculeux, si une tuberculose est confirmée, devra être administré dans les 7 jours suivant l'administration du TAR.
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023, Etats-Unis 12	Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	<ul style="list-style-type: none"> -Un TAR doit être initié chez tous les nourrissons et enfants infectés par le VIH (AI). Une instauration immédiate ou dans les jours suivants le diagnostic est recommandée. -En cas de non-instauration du traitement, l'enfant doit être surveillé de manière très rapprochée sur le plan clinique, immunologique et virologique (tous les 3-4 mois) (AIII) - En raison du risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, l'initiation du traitement antirétroviral doit être différée en cas de méningite à <i>Cryptococcus</i> sp, ou à mycobactéries du complexe tuberculosis. Le moment de l'initiation au TAR dans ces cas doit être discuté avec un spécialiste pédiatrique du VIH.
PENTA 2023 15	Pediatric HIV Treatment	<ul style="list-style-type: none"> -Le TAR doit être débuté chez tous les enfants et adolescents infectés par le VIH quel que soit leur âge, leur état clinique, leur nombre de CD4 ou leur charge virale

Proposition de recommandations

Tout enfant VVIH-1 doit recevoir un traitement ARV le plus tôt possible (Grade A) :

- Ce traitement doit être débuté rapidement, au mieux dans les jours suivant le diagnostic, surtout chez le nourrisson et/ou quand le déficit immunitaire est sévère. Selon les cas, le traitement pourra être différé de quelques semaines le temps d'avoir les résultats du bilan initial, de faire l'annonce diagnostique et de s'assurer de l'adhésion du patient et/ou de son entourage.
- Toutes les mesures d'accompagnement et d'aide à l'adhésion au traitement jugées nécessaires (soutien socio-administratif et psychologique de la famille, consultation d'éducation thérapeutique, infirmière à domicile voire hospitalisation courte ou en long séjour de l'enfant) doivent être immédiatement mises en œuvre pour la réussite du traitement.
- Les délais recommandés d'introduction du traitement ARV en cas d'infection opportuniste sont détaillés dans le chapitre « Prise en charge des complications infectieuses associées à l'infection par le VIH »
 - Dans le cas général, dont tuberculose extra-méningée et toxoplasmose, il est recommandé d'initier le traitement ARV dans les 2 semaines suivant le début du traitement de l'infection opportuniste. (Grade A)
 - Tuberculose neuroméningée : Il est recommandé d'initier les ARV à partir de 4 semaines suivant le début du traitement (Grade A). Une introduction plus précoce des ARV, à partir de 2 semaines, peut être envisagée chez certains patients (les patients les plus immunodéprimés et ayant une évolution précoce favorable). (AE)
 - Cryptococcose neuroméningée : Il est préférable d'attendre 4-6 semaines de traitement antifongique bien conduit avant d'introduire les ARV. (Grade A) En cas d'évolution rapidement favorable, et sur avis d'un centre référent, une introduction plus précoce peut néanmoins être discutée. (AE)

3. Quel bilan faut-il réaliser avant de débiter un traitement antirétroviral chez l'enfant ou l'adolescent VVIH ?

Avant de débiter un traitement ARV, une évaluation clinico-biologique complète doit être réalisée comme chez l'adulte. Cette évaluation a pour but :

- d'avoir une évaluation clinique et immunovirologique initiale, permettant ensuite de pouvoir évaluer l'efficacité du traitement de rechercher des infections opportunistes qui pourraient retarder la mise en route du traitement ARV ou le modifier afin d'éviter des interactions médicamenteuses
- de rechercher d'éventuelles co-infections
- de rechercher une résistance éventuelle du virus, compte tenu de la possibilité d'une résistance primaire du virus transmis par la mère ou acquise lors de la prophylaxie périnatale ou chez des enfants déjà exposés à un traitement antirétroviral dans leur pays d'origine
- de rechercher des contre-indications à certains ARV

L'examen clinique doit s'attacher à l'évaluation de la croissance staturo-pondérale et du développement psychomoteur. Chez les nourrissons avant 18 mois il est nécessaire de prendre en compte des difficultés d'interprétation des sérologies dans le dépistage de certaines co-infections, les anticorps du nourrisson étant tout d'abord ceux de la mère.

Chez l'enfant migrant ou en situation de précarité, le dépistage d'une tuberculose latente ou maladie est nécessaire. Ce diagnostic repose classiquement soit sur l'intradermo réaction à la tuberculine (IDR), soit sur les tests de détection d'interféron gamma, ou IGRA pour Interferon Gamma Release Assays (T-Spot TB ou Quantiferon-TB Gold Plus). En population générale, l'utilisation d'un test IGRA à la place de l'IDR est possible chez l'enfant même avant l'âge de 5 ans³⁷. Peu de données sont disponibles dans la population des enfants VVIH. Dans une étude réalisée en Afrique du Sud chez des enfants âgés de 3 mois à 15 ans, il a été montré qu'en terme de dépistage de tuberculose latente ou infection autour d'un cas, les résultats indéterminés des IGRA n'étaient pas associés à l'âge. Les résultats indéterminés de Quantiferon-TB Gold Plus étaient plus fréquents chez les enfants VVIH (4,7%) que chez les enfants non infectés par le VIH (1,9%), tandis que les résultats indéterminés de T-Spot TB étaient rares (0,2%) et n'étaient pas influencés par le statut sérologique³⁸.

Enfin, le bilan peut varier selon les circonstances du diagnostic de l'enfant/adolescent:

- découverte d'infection au cours du suivi systématique d'un nourrisson de mère VVIH
- découverte d'infection chez l'enfant plus grand, souvent migrant, au cours de la survenue d'une complication, d'une infection opportuniste, au cours du bilan d'arrivée en France, ou en cas de découverte de séropositivité chez la mère
- découverte d'infection chez l'adolescent dans le cadre d'un bilan d'IST ou en CeGGID

Proposition de recommandations

Après avoir confirmé le diagnostic d'infection à VIH (sérologie ELISA confirmée par Western Blot, PCR VIH sur ARN et/ou ADN ; positivité affirmée sur deux prélèvements distincts) et avant de débuter un traitement ARV, il est recommandé de réaliser quel que soit l'âge de l'enfant (AE) :

- Un examen clinique à la recherche de symptômes et/ou anomalies en lien avec le VIH et de signes pouvant faire évoquer une infection opportuniste, évaluation de la croissance staturo-pondérale et de l'état nutritionnel, évaluation du développement psychomoteur.
- Un bilan biologique :
 - Biologie de base pré-thérapeutique
 - NFS-Plaquettes
 - Ionogramme sanguin, créatinine, DFG
 - ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine
 - Rapport protéinurie/créatininurie
 - Ferritine
 - Glycémie à jeun
 - Calcémie, phosphorémie, 25 OH D3
 - Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, HDL et LDL, triglycérides
 - Typage HLA B*5701
 - Immuno-virologie
 - Charge virale ARN VIH
 - Génotypage de résistance pour la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase et sous-type VIH
 - Populations lymphocytaires CD3/CD4/CD8
 - IgG, A, M
 - Bilan des co-infections
 - VHB : Ag HBs (quel que soit l'âge), Ac anti-HBs et Ac anti-HBc (après 18 mois)
 - VHC : sérologie (après 18 mois) +/- ARN (en confirmation ou d'emblée avant 18 mois)
 - CMV, EBV, toxoplasmose : sérologie (après 18 mois)
- Chez l'enfant migrant, ou selon le contexte épidémiologique ou en cas de précarité sociale, on ajoutera :
 - Radiographie du thorax de face
 - IGRA, ou IDR à défaut
 - Sérologie VHA +/- sérologie VHE (après 18 mois) ; ARN VHE (en confirmation, ou d'emblée avant 18 mois, ou en cas d'immunodépression)
 - Sérologie syphilis
 - Sérologies vaccinales (diphtérie, tétanos, poliomyélite, rougeole)
 - Sérologie VZV
- En cas de contamination suspectée ou avérée par voie sexuelle, on ajoutera le bilan d'IST (voir chapitre adulte)

- En cas de déficit immunitaire sévère, on ajoutera :
 - Bilan des infections opportunistes
 - PCR CMV, EBV dans le sang
 - Ag cryptocoque dans le sang
 - PCR *Pneumocystis jirovecii* sur crachats ou prélèvement naso-pharyngé si signes respiratoires
 - +/- Fond d'œil (recherche de rétinite à CMV)
 - Imageries et autres examens biologiques orientés par l'examen clinique et/ou le type d'infection opportuniste suspectée.

4. Quels sont les critères de choix et les modalités du traitement antirétroviral initial chez l'enfant ou l'adolescent VVIH?

En 2018, pour les enfants/adolescents naïfs de traitement ARV, une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un 3^e agent inhibiteur d'intégrase (INI), inhibiteur de protéase (IP), ou inhibiteur non nucléosidique/nucléotidique de la transcriptase inverse (INNTI) était recommandée.

Le choix des différents agents doit se faire en fonction de l'âge, du poids de l'enfant, de la galénique du moment de prise par rapport au repas et du profil de tolérance du traitement en prenant en compte les avancées rapides dans la mise à disposition de nouvelles molécules.

Depuis 2018, les données accumulées en pédiatrie sur la pharmacocinétique, la tolérance, la facilité d'administration et l'efficacité des INI conduisent à les recommander préférentiellement en 3^e agent de la trithérapie. Par ailleurs, l'arrivée prochaine de formulations combinées au dosage et à la galénique pédiatrique devrait faciliter leur utilisation chez le nourrisson et le jeune enfant.

4.1. Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques

Plusieurs associations d'INTI sont utilisables chez l'enfant avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte (Annexe 2) :

- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC)
- Abacavir (ABC) + Zidovudine (ZDV)
- Lamivudine (3TC) + Zidovudine (ZDV)
- Ténofovir disoproxil fumarate (TDF) + Emtricitabine (FTC)
- Ténofovir alafénamide (TAF) + Emtricitabine (FTC)

Très peu d'effets secondaires sont rapportés avec l'ABC chez l'enfant et l'adolescent³⁹. Même si cette molécule n'a l'AMM qu'à partir de l'âge de 3 mois, de nouvelles données concernant sa pharmacocinétique, son efficacité et sa tolérance, suggèrent que les associations contenant de l'ABC peuvent être utilisées chez le nourrisson de moins de 3 mois^{40–42}. Une étude publiée récemment a comparé la tolérance et l'efficacité de l'ABC à la ZDV chez les nourrissons de moins de 3 mois dans 9 cohortes sud-africaines. Les arrêts d'ABC pour mauvaise tolérance étaient moins fréquents que les arrêts de ZDV et l'efficacité sur la charge virale était comparable. La tolérance et l'efficacité de l'ABC étaient comparables chez les nourrissons de moins de 28 jours et de plus de 28 jours ainsi que chez les moins et plus de 3 kg⁴².

Cependant ces résultats doivent prendre en compte le fait que l'allèle HLA B*5701 est très rare en Afrique du Sud. En France, sa prescription nécessite d'avoir vérifié l'absence de l'allèle HLA B*5701 qui est associé à un risque élevé d'allergie et contre-indique son administration. Son utilisation ne peut donc rarement débiter avant l'âge d'un mois.

Son association avec la 3TC, dont le profil de tolérance est excellent chez le nourrisson, semble avoir une meilleure efficacité virologique que les associations ABC + ZDV et 3TC + ZDV^{43,44} et a une efficacité comparable à l'association TDF + FTC⁴⁵. La possibilité de l'administration de cette association en une prise journalière au-delà de l'âge de 3 mois⁴⁶ a l'avantage de faciliter l'observance. Cependant la clairance des ARV étant augmentée avant l'âge de 2 ans, il peut être utile de doser ces molécules en cas d'administration en une prise journalière. Afin de faciliter la prise et d'augmenter l'observance, une nouvelle formule combinée aromatisée à la fraise contenant des doses fixes d'ABC/3TC/LPV/r (30/15/40/10 mg) dans une capsule pouvant être ouverte dans des liquides ou de la nourriture, est en cours d'évaluation chez les enfants pesant de 3 à 25 kg. Un essai de phase I/II chez le nouveau-né à terme montre que la tolérance et l'acceptabilité sont bonnes malgré des taux d'ABC et 3TC élevés. Les taux de LPV/r étaient par contre assez bas⁴⁷. Cette formulation pourrait permettre de simplifier le traitement de certains enfants⁴⁸.

L'association avec la ZDV a l'avantage d'avoir une barrière génétique du VIH plus élevée en comparaison à l'association avec la 3TC⁴⁹. La ZDV a aussi un excellent passage neuro-méningé même si aucune étude n'a démontré l'intérêt de cette diffusion dans la prévention de l'encéphalopathie en particulier à l'ère des multithérapies. Elle a l'AMM à partir de la naissance et peut s'administrer en IV. Toutefois, le profil de toxicité de la ZDV constitue une préoccupation à long terme qui conduit de plus en plus à en limiter la prescription dans la mesure où des alternatives sont disponibles et ont un meilleur profil de tolérance. Du fait de sa toxicité médullaire, cette molécule est contre-indiquée en cas d'anémie sévère⁵⁰.

L'association 3TC + ZDV peut être utilisée en attendant d'avoir le résultat du typage HLA B*5701 chez le nouveau-né ou le nourrisson. De plus, elle dispose de comprimés à dose fixe qui peuvent être intéressants pour leur relative petite taille en comparaison à l'association ABC + 3TC chez des enfants ayant des difficultés importantes à prendre des comprimés. Elle nécessite par contre deux prises par jour.

L'association TDF + FTC peut être utilisée à partir de l'âge de 2 ans. Cependant, selon les études son utilisation est plus ou moins associée à un risque de toxicité osseuse et rénale^{51–55}. Chez l'adolescent, certaines études ont montré qu'en plus du risque de néphrotoxicité, le TDF diminuait la densité minérale osseuse et augmentait ainsi le risque de fracture⁵². Cet effet ne semble pas significatif dans une autre étude ayant suivi des adolescents dans les 10 ans ayant suivi l'introduction d'un traitement par TDF. Son utilisation prolongée chez le jeune enfant pourrait aussi avoir un retentissement à long terme sur la croissance et la fonction rénale⁵³.

L'association TAF + FTC, qui a maintenant largement remplacé l'association TDF + FTC, a une place amenée à se développer en particulier dans la stratégie ARV chez le jeune enfant en association aux INI. En effet, le TAF, prodrogue du ténofovir est doté d'une efficacité antivirale similaire et d'une meilleure tolérance rénale et osseuse^{56,57}. Le dosage de TAF/FTC permettant d'obtenir une galénique de petite taille est aussi un atout pour faciliter l'observance. Cependant il n'existe pas encore de données sur la tolérance à long terme chez l'enfant.

L'association TAF/FTC n'est utilisable qu'en combinaison avec un 3e agent :

- Elvitégravir/c (EVG/c) (à partir de l'âge de 6 ans et poids >25kg)
- Rilpivirine (RPV) (à partir de l'âge de 12 ans et poids >35kg)

- Bictégravir (BIC) (à partir de 2 ans et 14 kg)

Les associations ABC + 3TC et TAF + FTC font partie des formulations combinées approuvées par la FDA chez le jeune enfant respectivement avec le DTG et le BIC (cf. chapitre 3e agent et Annexe 1).

4.2. Choix du 3^e agent

4.2.1. Inhibiteurs d'intégrase

Efficaces, bien tolérés et n'interagissant pas ou très peu avec d'autres médicaments, les INI sont recommandés chez l'adulte en 1^{re} ligne chez un patient naïf de traitement.

Il existe actuellement 5 INI qui ont l'AMM dans le traitement du VIH chez l'adulte : les INI de 1^{re} génération, le raltégravir (RAL) et l'élvitégravir (EVG), de 2^e génération, le dolutégravir (DTG) et le bictégravir (BIC) et un INI disponible par voie orale et injectable, le cabotégravir (CAB). Actuellement, seuls les 4 premiers ont une AMM en pédiatrie en France.

Grâce aux données récentes des études IMPACT 1110, IMPACT P1093 et ODYSSEY chez le nourrisson, le jeune enfant et l'adolescent, le RAL et maintenant le DTG ont l'AMM chez le nouveau-né à terme pour le RAL 58 et à partir de 4 semaines pour le DTG^{59–64}. Le DTG peut se donner chez le tout petit du fait de la mise à disposition récente des comprimés orodispersibles à 5 mg⁶⁵. Le DTG est un INI de 2^e génération avec une barrière génétique de résistance élevée du VIH contrairement au RAL. Il a l'avantage de pouvoir se donner en une fois par jour alors que le RAL nécessite 2 prises quotidiennes⁵⁹. Le RAL peut être donné sous plusieurs formes (granulés pour suspension buvable, comprimés à croquer ou comprimés pelliculés) qui semblent avoir la même efficacité⁶⁶. Des formes combinées contenant le DTG (ABC/3TC/DTG ou 3TC/DTG) ont l'AMM à partir de l'âge de 12 ans. En dehors d'essais thérapeutiques de nombreuses études observationnelles confirment l'efficacité et la bonne tolérance du DTG chez l'enfant⁶⁷.

L'EVG ne peut être utilisé qu'en forme combinée : TDF/FTC/EVG/c à partir de l'âge de 12 ans et TAF/FTC/EVG/c à partir de 6 ans. Il présente comme le RAL une faible barrière de résistance génétique du VIH et du fait de l'association avec le cobicistat, il interagit avec de multiples médicaments. Son efficacité a été démontrée chez l'enfant et l'adolescent^{68,69}.

Le BIC est disponible seulement en association avec la combinaison d'INTI TAF/FTC. Cette forme combinée a récemment été autorisée en France à partir de l'âge de 2 ans et 14 kg grâce à une nouvelle formulation pédiatrique (BIC/FTC/TAF 30mg/120mg/15mg). De plus, des données rassurantes d'efficacité de tolérance ont été publiées chez le jeune enfant^{9,70}.

La prise de fer (et de calcium, magnésium, zinc) diminue l'absorption des INI, il faut donc veiller à ce que les prises de minéraux et INI ne soient pas simultanées.

Du fait de la barrière génétique élevée du VIH, des nouvelles données d'efficacité et de tolérance et de leur facilité d'administration, le groupe d'experts recommande d'utiliser en première intention un INI de 2^e génération en 3^e agent chez l'enfant de plus de 4 semaines :

De 4 semaines à 2 ans : le DTG

De 2 à 12 ans : le DTG ou le BIC à partir d'un poids de 14 kg avec sa présentation galénique adaptée

A partir de 12 ans : le DTG ou le BIC

Par ailleurs, chez le nouveau-né, il est recommandé en première intention d'utiliser le RAL en 3e agent. Celui-ci sera remplacé dès que possible par le DTG après l'âge de 4 semaines étant donné la faible barrière génétique du VIH au RAL.

4.2.2. Inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir

Les inhibiteurs de protéase (IP) ont une très bonne efficacité et l'avantage d'avoir une barrière génétique du VIH élevée. Ils ont cependant plusieurs inconvénients. Leur utilisation peut se compliquer de troubles métaboliques (dyslipidémie, insulino-résistance, lipodystrophie). De plus, leur utilisation requiert la co-administration d'un inhibiteur du CYP3A4, le ritonavir, ayant de multiples interactions médicamenteuses et compliquant leur administration du fait d'une présentation galénique peu adaptée à la pédiatrie.

Trois IP boostés par le ritonavir sont actuellement utilisés en pédiatrie : le lopinavir (LPV/r), l'atazanavir (ATV/r) et le darunavir (DRV/r). Le fosamprenavir et le tipranavir ont l'AMM en pédiatrie mais ne sont quasiment pas/plus utilisés.

Dans les recommandations 2018, le recours au LPV/r était privilégié par rapport aux INNTI et aux INI chez le nourrisson de moins de 4 semaines⁵⁰. Toutefois, la tolérance du LPV/r, ses difficultés d'administration liées à son goût et les nouvelles données sur l'efficacité et la tolérance du RAL et du DTG chez le nourrisson conduisent à privilégier les INI et à positionner le LPV/r en alternative ^{58–63,66}.

En cas de prescription d'IP, en dessous de l'âge de 3 ans, le choix se portera préférentiellement sur le LPV/r, en raison de la large expérience de son utilisation en pédiatrie⁵⁰, de sa co-formulation et de l'existence de deux formes pédiatriques (comprimé de taille réduite et suspension buvable) ⁷¹. Le goût de la suspension buvable n'est pas très agréable, mais il est possible de la diluer dans du lait ou de l'eau sucrée⁷². Outre le risque majeur de morbidité en cas de surdosage de cette molécule, la présence d'excipients potentiellement toxiques dans la composition de la forme liquide (propylène-glycol et éthanol) peut être responsable de défaillance cardiaque, d'acidose lactique, d'insuffisance rénale ou de complications respiratoires. Ces complications sont particulièrement fréquentes chez le nouveau-né prématuré et c'est pourquoi elle est contre-indiquée chez les nouveau-nés de moins de 14 j ou 42 SA. Cette toxicité a aussi été rapportée chez des nourrissons plus grands, surtout d'origine asiatique⁷³. D'autre part, une augmentation de la 17-OH progestérone au test de Guthrie a été décrite chez les nouveau-nés traités par LPV/r et dont les mères avaient aussi reçu du LPV/r pendant la grossesse dans la cohorte française. Bien qu'il n'y ait pas de manifestations cliniques, ces anomalies laissent supposer une interaction de la molécule avec le métabolisme du cortisol au niveau des surrénales. Asymptomatique chez le nouveau-né à terme, cette toxicité peut conduire chez le nouveau-né prématuré à une insuffisance rénale ou surrénale avec un risque vital^{74,75}. Cette toxicité pourrait être secondaire à une inhibition directe du cytochrome CYP3A7 par le ritonavir⁷⁵.

Chez l'enfant plus grand, le DRV/r (à partir de 3 ans) et l'ATV/r (à partir de l'âge de 6 ans) seront privilégiés par rapport au LPV/r compte tenu de leur efficacité virologique, de leur mode d'administration plus simple (prise unique journalière, suspension pour le DRV, nombre de comprimés plus réduit) et de leur meilleure tolérance à court, moyen et long terme^{76–80}. La disponibilité récente de la présentation galénique du « boost » de ritonavir en poudre à diluer n'en a pas considérablement amélioré l'acceptabilité⁸¹.

En 2018, les recommandations mentionnaient que l'ATV pouvait dans des circonstances exceptionnelles, être administré chez l'enfant sans « boost » de ritonavir avec une surveillance rapprochée des dosages plasmatiques d'ATV et éventuellement une augmentation de la posologie. Des données issues de l'étude IMPAACT 1020A montrent que les adolescents nécessitent des doses d'ATV rapportées à la surface corporelle plus importante que chez l'adulte. Ainsi, le groupe d'experts recommande de ne pas utiliser le l'ATV sans boost de ritonavir chez l'adolescent 82.

Chez les adolescents sous ATV/r, une étude a montré qu'un dosage du ritonavir dans les cheveux pouvait être utile pour prédire l'échec virologique⁸³. Ce dosage pourrait être utile dans le suivi des adolescents dont l'observance est parfois douteuse.

L'ATV/r et le DRV/r ne sont pas recommandés en première intention chez l'enfant mais pourront être prescrits en cas de résistance aux INI à partir de 2 ans.

4.2.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les INNTI ont l'avantage d'avoir une longue demi-vie et d'être plus facile à prendre avec un nombre de comprimés moindre qu'avec les IP/r. Leur principal inconvénient est la faible barrière génétique du VIH avec un haut risque d'apparition de résistances en cas d'inobservance. Leur utilisation doit donc être réservée aux situations de certitude quant à l'adhésion de l'enfant et sa famille au projet thérapeutique et non pas aux échecs de traitement comportant un IP/r. Les effets indésirables sont rares mais graves avec notamment une toxicité cutanée (éruption cutanée avec syndrome de Stevens Johnson possible) et une toxicité hépatique.

Cinq INNTI ont l'AMM en pédiatrie : la doravirine (DOR), l'efavirenz (EFV), l'etravirine (ETR), la névirapine (NVP), et la rilpivirine (RPV).

La NPV et l'EFV sont les 2 seuls INNTI à disposer d'une AMM en dessous de l'âge de 2 ans. Cependant la pharmacocinétique de l'EFV est très variable avant l'âge de 3 ans et des effets neuropsychiatriques peuvent survenir en cas de surdosage^{84,85}. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser avant l'âge de 3 ans. Par ailleurs les présentations galéniques d'EFV à 50, 100 ou 200 mg ou la suspension ne sont plus commercialisées ce qui limite son utilisation éventuelle à l'enfant de plus de 12 ans et 40 kg.

De nombreuses données existent concernant l'efficacité et la tolérance de la NVP chez le nourrisson avec des données de pharmacocinétique disponibles dès la naissance du fait de son utilisation en prophylaxie au cours des 15 premiers jours de vie (Cf chapitre "Grossesse et VIH: désir d'enfant, soins de la femme enceinte, et prévention de la transmission mère-enfant").

La RPV est utilisable en association avec FTC et le TAF à partir de 12 ans et d'un poids >35 kg. Des données d'efficacité et de tolérance d'un essai de phase II ont montré que la RPV pouvait être option thérapeutique intéressante chez l'adolescent pour faciliter l'observance grâce à un comprimé de petite taille. L'efficacité était meilleure chez les adolescents observants ayant une charge virale plasmatique <100 000 copies/mL au début du traitement ⁸⁶. En effet du fait de la faible barrière génétique du VIH, son utilisation incite à une grande prudence en cas de facteurs de risque de mauvaise observance thérapeutique. La RPV impose que le traitement soit pris au cours d'un repas, pour des raisons pharmacocinétiques. Son efficacité et sa tolérance ont également été évaluées chez des adolescents avec charge virale indétectable en relais d'un traitement par EFV. Une forte proportion d'adolescents (>92%) a gardé une charge virale indétectable à 48 semaines du relais, sans changement significatif du

nombre de cellules CD4. Le RPV a été bien tolérée et associée à des améliorations des profils métaboliques et des fonctions exécutives 87.

Du fait de données rassurantes d'efficacité et de tolérance chez l'enfant^{88,89}, l'ETR a eu récemment l'AMM à partir de l'âge de 2 ans. Elle est utilisable en comprimés dispersibles dans l'eau. Cette molécule n'est pas recommandée en première ligne de traitement mais pourra être utilisée en seconde ou troisième ligne, notamment en cas de virus multi-résistant.

Enfin des données ont été publiées concernant l'utilisation de la DOR en association avec le TDF et la 3TC en un comprimé/j dans une cohorte d'adolescents de 12 à 17 ans. Après 24 semaines de traitement, l'ensemble des patients avait une CV indétectable et le traitement était bien toléré 90. Cette association peut constituer une alternative à partir de 12 ans.

4.3. Autres molécules

En cas d'échec des premières lignes de traitements, d'autres classes sont potentiellement disponibles. En pédiatrie, le maraviroc (MVC), antagoniste du corécepteur CCR5, a maintenant l'AMM à partir de 2 ans du fait de données d'efficacité et de tolérance comparables à celles de l'adulte⁹¹. Des données récentes de pharmacocinétique montrent que cette molécule pourrait être utilisée chez le tout-petit^{92,93}. Toutefois, le MVC est associé à de nombreuses interactions médicamenteuses (substrat des inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques), il doit être administré deux fois par jour et il nécessite un typage du virus afin de vérifier que seuls des virus à tropisme CCR5 soient retrouvés.

L'enfuvirtide, inhibiteur de fusion, qui a l'AMM à partir de 6 ans, n'est plus utilisé chez l'enfant du fait de son administration en 2 injections sous cutanées quotidiennes et de sa mauvaise tolérance locale, ce d'autant plus que d'autres alternatives sont en général disponibles.

4.4. Antirétroviraux injectables d'action prolongée

Depuis 2022, la FDA a autorisé l'utilisation de 2 molécules en solutions injectables d'action prolongée dans le traitement du VIH chez l'adolescent de plus de 35 kg :

- la rilpivirine à libération prolongée (RPV-LP), un INNTI
- le cabotégravir à libération prolongée (CAB-LP), un INI

Ces 2 molécules peuvent être utilisées en association (une injection dans chaque fesse une fois par mois pendant 2 mois puis tous les 2 mois), idéalement après avoir testé leur tolérance par voie orale pendant 1 mois (voir annexe 1).

Lorsque l'AMM le permettra en France l'utilisation de ce traitement pourrait s'avérer être une option intéressante chez certains adolescents ayant des difficultés d'observance au traitement journalier si leur profil de résistances cumulées le permet. Des modélisations *in silico* permettent d'avoir une idée de la pharmacocinétique chez l'enfant⁹⁴. Toutefois la lourdeur de la logistique et du suivi et l'administration des 3 premières injections en milieu hospitalier peuvent constituer un frein à son utilisation.

Tableau 3 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
World Health Organization, 2021 13	Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring	Oui	Mise à jour de la prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH	Oui	Oui	R : oui V : oui
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2022, Etats-Unis 12	Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	Oui	Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH	Oui	Oui	R : oui V : oui
PENTA 2023 15	Pediatric HIV Treatment	Oui	Prévention et traitement du VIH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	Oui	Oui	R : oui V : oui

Tableau 4 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
World Health Organization, 2021 13	Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring	-1ère ligne : Nouveau-nés : ZDV (ou ABC) +3TC + RAL ou NVP Enfants : ABC (ou TAF) + 3TC + DTG / ABC (ou TAF) +3TC + LPV/r / ABC (ou TAF) +3TC + INNRTI Adolescents :

		<p>TDF + 3TC (ou FTC) + DTG ou TDF + 3TC + EFV</p> <p>-2ème ligne (fonction de la première ligne)</p> <p>Nouveau-nés : ZDV (ou ABC) +3TC + RAL ou NVP, ABC + 3TC + LPV/r</p> <p>Enfants : AZT + 3TC + LPV/r ou DTG ou RAL ou DRV/r</p> <p>Adolescents : AZT + 3TC + ATV/r ou LPV/r , AZT +3TC + DTG</p>
<p>Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2022, Etats-Unis 12</p>	<p>Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection</p>	<p>1ère ligne :</p> <p>< 28 jours :</p> <p>ZDV (ou ABC) +3TC + RAL ou NVP ou LPV/r (si > 14j)</p> <p>Enfants :</p> <p>ABC + 3TC (ou FTC) + DTG</p> <p>Si > 2 ans et > 14kg : TAF + FTC + BIC</p> <p>Adolescents :</p> <p>TAF + FTC + BIC</p> <p>2ème ligne (fonction de la première ligne)</p> <p>< 28 jours :</p> <p>ZDV (ou ABC) +3TC + RAL ou NVP ou LPV/r (si > 14j)</p> <p>Enfants de 1 à 6 ans :</p> <p>AZT + 3TC (ou FTC) ou ZDV + ABC + 3e agent</p> <p>Ou TDF + 3TC (ou FTC) si > 2ans + 3e agent</p> <p>-Choix du 3e agent :</p> <p>1-3 mois : LPV/r ou RAL</p> <p>3 mois – 3 ans : ATV/r, LPV/r ou RAL</p> <p>3 -12 ans : ATV/r, DRV/r, EFV, LPV/r, EVG/c si > 25kg ou DOR si > 35kg</p> <p>>12ans : ATV/r, DRV/r, EFV, LPV/r, RAL, EVG/c si > 25kg ou DOR, RPV ou ATV/c si > 35kg</p>

Age	Backbone			Anchor drug	
	Preferred	Alternative		Preferred	Alternative
0-4 weeks	ZDV 3TC	+ -		LPV/r NVP	RAL
	ABC 3TC	+			
4 weeks – 3 years	ABC 3TC	+ ZDV+ 3TC		BIC DTG	LPV/r NVP
	TAF XTC	+ TDF + 3TC			RAL
3-6 years	ABC 3TC	+ TDF + XTC		BIC DTG	DRV/r EFV
	TAF XTC	+ ZDV + XTC			LPV/r NVP RAL
6-12 years	ABC 3TC	+ TDF + XTC		BIC DTG	DRV/r EFV
	TAF XTC	+			EVG/c RAL
> 12 years	ABC 3TC	+ TDF + XTC		BIC DTG	DRV/b EFV
	TAF XTC	+			RAL RPV

Tableau 5 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
<p>Jesson, J. et al. Lancet Child Adolesc. Heal. 2022 39</p>	<p>Revue systématique et méta-analyse</p>	<p>Étude de l'efficacité et de la tolérance de l'abacavir chez les nourrissons, enfants et adolescents VVIH</p>	<p>24 études (2 essais contrôlés randomisés, un essai à bras unique, 12 cohortes prospectives, sept cohortes rétrospectives et deux études transversales).</p> <p>19 études décrivaient des données de sécurité et 15 des données d'efficacité.</p> <p>Les données de 24265 participants ont été incluses, dont 7236 (30%) ont reçu de l'abacavir.</p>	<p>-contrôle virologique -réaction d'hypersensibilité -décès</p>	<p>Une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir a été rapportée dans 9 études (38%), avec une incidence allant de 0.00% à 8.26% (I2=85% ; p<0.0001).</p> <p>L'incidence des décès (rapportée dans sept études) après un traitement par l'abacavir variait de 0.00% à 5.49% (I2=58% ; p=0.026). La suppression virale (<400 copies par ml) a varié de 50% à 70% à 6 mois (I2=92%, p<0.0001) et de 57% à 78% à 12 mois (I2=88%, p<0.0001).</p> <p>Interprétation ; Les effets toxiques dus à l'utilisation de l'abacavir restent rares et gérables. Malgré le peu de données sur l'efficacité, cette méta-analyse soutient l'utilisation de l'abacavir comme traitement de première intention pour les nourrissons et les enfants vivant avec le VIH.</p>
<p>Gupta SK, et al. Aids 201956</p>	<p>Méta-analyse</p>	<p>Étude de la tolérance rénale du TAF versus TDF</p>	<p>26 études portant sur des patients naïfs de traitement</p>	<p>Comparaison de l'incidence de tubulopathie</p>	<p>Analyse intégrée portant sur 9322 adultes et enfants</p>

			ou ayant changé de traitement	<p>rénale proximale et d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables rénaux entre les participants prenant des régimes contenant du TAF et ceux prenant des régimes contenant du TDF.</p> <p>Analyses secondaires à partir de 7 grandes études randomisées afin de comparer l'incidence des effets indésirables rénaux, la protéinurie apparue sous traitement, les variations de la créatinine sérique, la clairance de la créatinine et les biomarqueurs urinaires (ratios albumine, bêta-2-microglobuline et protéine de liaison du rétinol/créatinine).</p>	<p>séropositifs (n = 6360 TAF, n = 2962 TDF) avec une exposition de 12 519 années-personnes au TAF et 5947 au TDF.</p> <p>Aucun cas de tubulopathie rénale proximale n'a été observé chez les participants recevant le TAF contre 10 cas chez ceux recevant le TDF (P < 0,001), et moins de personnes sous TAF (3/6360) que sous TDF (14/2962) (P < 0,001) ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable sur la fonction rénale.</p> <p>Les participants qui ont commencé un traitement à base de TAF par rapport à ceux qui ont commencé un traitement à base de TDF ont eu des changements plus favorables dans les biomarqueurs rénaux pendant les 96 semaines de traitement.</p>
Townsend, C. L. et al. J. Int. AIDS Soc 202267	Revue systématique et méta-analyse	Étude de l'efficacité et de la tolérance du DTG et du RAL chez les enfants et adolescents VVIH	<p>Sources des études : MEDLINE, Embase, la Cochrane Library</p> <p>Études éligibles : études observationnelles et essais cliniques publiés entre janvier 2009 et mars 2021.</p> <p>→ 3626 résumés et 371 articles ont été examinés. 11</p>	<p>-Efficacité (taux de CD4 et charge virale)</p> <p>- Tolérance (mortalité, effets indésirables de grade 3/4 et arrêt du traitement) jusqu'à 6 mois ou plus après le début du traitement.</p>	<p>Les niveaux de suppression virale chez les enfants/adolescents à 12 mois étaient élevés (>70%) dans la plupart des études évaluant le dolutégravir (principalement de deuxième ou de deuxième ligne, ou de lignes de traitement mixtes), et variaient de 42% (5/12) à 83% (44/53) à 12 mois dans les études évaluant le raltégravir (principalement de deuxième ou de deuxième</p>

			<p>études, incluant 2330 enfants/adolescents, ont rapporté des données sur le dolutégravir : un ECR à faible risque de biais, un essai à bras unique (risque de biais peu clair) et 9 études de cohorte (3 à faible risque de biais, 2 à risque peu clair et quatre à risque élevé).</p> <p>Dix études, incluant 649 enfants/adolescents recevant du raltégravir, ont été identifiées : un ECR (faible risque de biais), un essai à bras unique (faible risque de biais) et huit études de cohorte (quatre à faible risque de biais, trois à risque imprécis et une à risque élevé).</p>		<p>ligne). Dans toutes les études évaluant le dolutégravir ou le raltégravir, des effets indésirables de grade 3/4 (cliniques et/ou de laboratoire) ont été signalés chez 0 à 50 % des sujets, peu ont entraîné l'arrêt du traitement, peu étaient liés au médicament et aucun décès n'a été attribué à l'un ou l'autre des médicaments.</p>
<p>Saint-Lary, L. et al. Front. Pediatr 202280</p>	<p>Revue systématique</p>	<p>Étude de l'efficacité et de la tolérance de l'atazanavir en traitement de 2eme ligne chez l'enfant et l'adolescent infecté par le VIH</p>	<p>Sources des données : Web of Science, Embase et Cochrane CENTRAL entre le 2009/01/01 et le 2020/10/01, ainsi que dans la littérature grise.</p>	<p>-Sécurité (effets indésirables, effets indésirables de grade 3 ou 4, arrêt du traitement) -efficacité (nombre de cellules CD4 et charge virale du VIH).</p>	<p>Sur les 1 085 dossiers examinés, nous avons inclus cinq études (une cohorte comparative, trois essais de phase unique 2-3, une cohorte rétrospective) portant sur 975 enfants et adolescents, dont 56 % (544) ont reçu de l'atazanavir. Trois études ont rapporté des taux d'arrêt de traitement toutes causes confondues, ce qui donne une incidence groupée de 19 % [15-22] à 12 mois. La cohorte comparative a comparé</p>

						l'atazanavir au darunavir, avec peu d'effets indésirables de grade 3-4, à l'exception d'une hyperbilirubinémie transitoire, survenue chez la moitié (92/188) des patients traités par l'atazanavir. Aucun décès n'est survenu (deux études le signalent). Quatre études ont décrit une augmentation du nombre de cellules CD4 et une diminution de la charge virale du VIH à 6 ou 12 mois.
--	--	--	--	--	--	--

Tableau 6 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

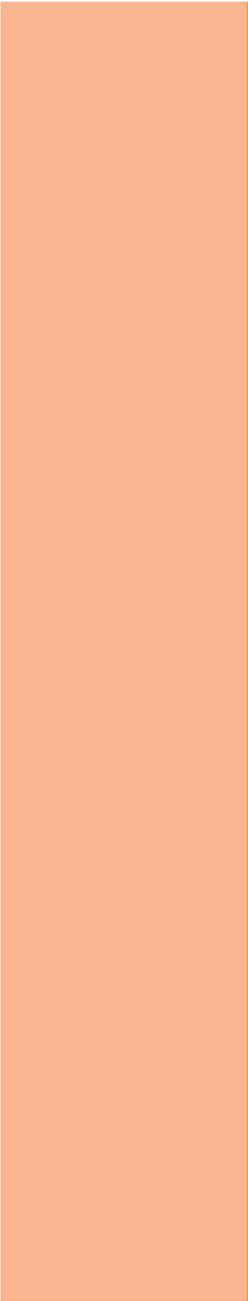
Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population Intervention / Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Waal, R. de et al. Antivir. Ther. 202342 Afrique du Sud	Étude de cohorte regroupant les données de 9 cohortes sud-africaines Nous avons comparé les nourrissons âgés de <28 et ≥28 jours, ceux pesant <3 et ≥3 kg.	Inclusion des nourrissons ayant commencé un traitement antirétroviral à l'âge de <3 mois, entre 2006 et 2019 dans les 9 cohortes. 837/1643 nourrissons (51%) ont reçu de l'abacavir et 443 (27%) ont reçu de la zidovudine.	-Taux d'arrêt des ARV -% de nourrissons avec une CV < 400 copies/mL à 6 et 12 mois -Comparaison des nourrissons âgés de <28 et ≥28 jours et ceux pesant <3 et ≥3 kg.	Parmi ceux dont le suivi était ≥1 mois, 100/718 (14%) nourrissons ont arrêté l'abacavir, après une médiane de 17,5 mois (IQR 6,5-39,5). Les arrêts de traitement par l'abacavir ne différaient pas en fonction de l'âge ou de la catégorie de poids (p = 0,4 et 0,2, respectivement) et étaient moins fréquents que les arrêts de traitement par la zidovudine (rapport de risque ajusté 0,14, intervalle de confiance à 95 % 0,10-0,20). L'obtention d'une CV < 400copies/ml à 12 mois est survenue chez 43/79 (54%) et 130/250 (52%) de ceux qui	Niveau de preuve intermédiaire Étude comparative non randomisée bien menée

				ont commencé à prendre de l'abacavir à un âge <28 et ≥28 jours, respectivement (p = 0,8) ; 11/19 (58%) et 31/60 (52%) chez ceux qui pesaient <3 et ≥3 kg, respectivement (p = 0,6) ; et 174/329 (53%) chez ceux sous abacavir contre 77/138 (56%) chez ceux sous zidovudine (odds ratio ajusté 1,8, intervalle de confiance à 95% 1,0-3,2).	
Giacomet et al. Int. J. Antimicrob. Agents 201754	Étude de cohorte prospective	Mesure de la DMO annuelle pendant 10 ans au niveau de la colonne vertébrale et du squelette chez 26 jeunes infectés par le VIH venant de débiter un traitement contenant du TDF (13 filles et 13 garçons, âgés de 5 à 17 ans au début de l'étude) et comparaison à 202 sujets sains âgés de 3 à 24 ans	Effet du TDF sur la minéralisation osseuse	L'augmentation annuelle moyenne de la DMO au niveau de la colonne lombaire était de 0 - 046 (0 - 006) g/cm ² et de 0 - 042 (0 - 006) g/cm ² chez les hommes et les femmes, respectivement. Les différences entre les pentes des patients et des témoins sains n'étaient pas significatives. L'augmentation annuelle de la DMO de l'ensemble du squelette était de 0 - 030 (0 - 005) g/cm ² chez les hommes et de 0 - 019 (0 - 004) g/cm ² chez les femmes. Les pentes des changements de DMO des patients et des témoins sains ne différaient pas de manière significative.	Niveau de preuve intermédiaire Étude comparative non randomisée bien menée
Braithwaite, K. et al. South. Afr. J. HIV Medicine 202153 Afrique du Sud	Étude de cohorte avant / après exposition	Adolescents avec CV < 100 copies/mL, âgés de 15 à 20 ans, qui sont passés d'un traitement à base d'abacavir (ABC) à un traitement à base de TDF. 50 participants avec une durée médiane de traitement antirétroviral de 11,4 ans, recrutés.	Évaluation de la masse osseuse (DXA) et de la fonction rénale (marqueurs sériques) à la semaine 0 et à la semaine 24 du relais. Comparaison des 2 mesures	Parmi les 47 participants ayant obtenu des résultats DXA après 24 semaines, 15 (32 %) n'ont pas eu de changement ou ont eu une diminution du LS-BMD après le changement de traitement, avec un changement moyen de -1,6 %. Dans l'ensemble, les femmes ont été plus nombreuses à présenter ce résultat : 58 % contre 4 %, P < 0,0001.	Niveau de preuve intermédiaire Étude comparative non randomisée bien menée

				<p>Le changement moyen (écart-type) du score LS-Z était de -0,03 (0,25) et du score WBLH-Z de 0,02 (0,24).</p> <p>Une diminution du DFGe de 132,2 à 120,4 a été observée (P = 0,0003) ; cependant, les niveaux sont restés cliniquement acceptables.</p>	
<p>Amuge et al. Lancet HIV 202259</p> <p>ODYSSEY</p> <p>Afrique du Sud, Uganda et Zimbabwe</p>	<p>Essai ouvert randomisé de non-infériorité</p>	<p>Comparaison d'un traitement antirétroviral à base de dolutégravir au traitement standard</p> <p>2 cohortes (enfants pesant ≥14 kg et <14 kg).</p> <p>→ Analyse de la cohorte de moins de 14kg</p> <p>→ 85 enfants pesant moins de 14 kg ont été assignés de façon aléatoire à recevoir du dolutégravir (n=42) ou le traitement standard (n=43 ; 32 [74%] recevant un ART à base d'inhibiteurs de protéase).</p>	<p>Proportion d'enfants présentant un échec virologique ou clinique à 96 semaines, défini comme suit : charge virale confirmée d'au moins 400 copies par ml après la semaine 36 ; absence de suppression virologique à 24 semaines suivie d'un passage à un traitement antirétroviral de deuxième ou de troisième intention ; décès toutes causes confondues ; ou événement nouveau ou récurrent de stade 4 de l'OMS ou de stade 3 sévère de l'OMS</p>	<p>À 96 semaines, un échec thérapeutique est survenu chez 12 enfants du groupe dolutégravir (proportion estimée par Kaplan-Meier : 31%) contre 21 (48%) dans le groupe de traitement standard. La différence d'échec thérapeutique estimée de manière bayésienne (dolutégravir moins traitement standard) était de -10% (IC 95% -19% à -2% ; p=0-020), démontrant la supériorité du dolutégravir.</p> <p>La différence estimée selon le modèle fréquentiste était de -18% (-36% à 2% ; p=0-057).</p> <p>15 événements indésirables graves ont été rapportés chez 11 (26%) enfants du groupe dolutégravir, dont deux décès, et 19 ont été rapportés chez 11 (26%) enfants du groupe traitement standard, dont quatre décès (rapport de risque [HR] 1-08 [95% CI 0-47-2-49] ; p=0-86). 36 événements indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 19 (45%) enfants du groupe dolutégravir, contre 34 événements chez 21 (49%) enfants du groupe traitement standard (HR 0-93 [0-50-1-74] ; p=0-83). Aucun</p>	<p>Fort Niveau de preuve</p> <p>Essai randomisé de forte puissance</p>

				événement n'a été considéré comme lié au dolutégravir.	
Turkova et al. NEJM 202162	Essai ouvert randomisé de non-infériorité	Comparaison d'un traitement antirétroviral à base de dolutégravir au traitement standard en 1ère et 2ème ligne	Proportion d'enfants présentant un échec virologique ou clinique à 96 semaines, défini comme suit : charge virale confirmée d'au moins 400 copies par ml après la semaine 36 ; absence de suppression virologique à 24 semaines suivie d'un passage à un traitement antirétroviral de deuxième ou de troisième intention ; décès toutes causes confondues ; ou événement nouveau ou récurrent de stade 4 de l'OMS ou de stade 3 sévère de l'OMS	-Ttt 1ere ligne : 311 participants (92 % de ceux du groupe de traitement standard ont reçu un traitement à base d'éfavirenz) --Ttt 2nde ligne : 396 -98 % de ceux du groupe de traitement standard ont reçu un traitement à base d'IP boostés. Le suivi médian était de 142 semaines. À 96 semaines, 47 participants dans le groupe dolutégravir et 75 dans le groupe traitement standard ont connu un échec thérapeutique (P=0,004). Les effets du traitement étaient similaires avec les thérapies de première et de deuxième ligne (P=0,16 pour l'hétérogénéité). Au total, 35 participants dans le groupe dolutégravir et 40 dans le groupe traitement standard ont présenté au moins un événement indésirable grave (P=0,53), et 73 et 86, respectivement, ont présenté au moins un événement indésirable de grade 3 ou supérieur (P=0,24). Au moins un événement indésirable modifiant le traitement antirétroviral est survenu chez 5 participants du groupe dolutégravir et chez 17 participants du groupe de traitement standard (P = 0,01).	Fort Niveau de preuve Essai randomisé de forte puissance
ODYSSEY		→ 2 cohortes (enfants pesant ≥14 kg et <14 kg).			
Afrique		→ Analyse de la cohorte de plus de 14kg →707 enfants pesant plus de 14 kg ont été assignés de façon aléatoire à recevoir du dolutégravir (n=350) ou le traitement standard (n=357)			

<p>Gaur, A. H. et al. Lancet Child Adolesc. Health. 20219</p> <p>Afrique du Sud, Thaïlande, Ouganda et USA</p>	<p>Essai de phase II</p>	<p>Inclusion de 100 enfants de 6 à 18 ans sous ttt ARV depuis au moins 6 mois avec CV < 50 copies/ml et CD4 > 200 / mm3 dans 22 cliniques d' Afrique du Sud, Thaïlande, Ouganda et USA</p> <p>Le poids devait être > 25kg et le DFG > 90ml/min</p> <p>Tous les participants ont reçu le régime à dose fixe de bictégravir coformulé 50 mg, d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg une fois par jour.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - PK/PD : AUC et concentration résiduelle - Efficacité - Tolérance 	<p>L'AUC moyenne du bictégravir était de 89 100 ng × h/mL (coefficient de variation 31-0%) chez les adolescents et de 128 000 ng × h/mL (27-8%) chez les enfants .</p> <p>Par rapport aux adultes, la C° résiduelle du bictégravir était inférieure de 35 % chez les adolescents et de 11 % chez les enfants.</p> <p>La tolérance a été très bonne ; la plupart des effets indésirables étaient de grade 2 ou moins et aucun effet indésirable grave lié au médicament à l'étude n'a été signalé. Un participant a arrêté l'étude en raison d'effets indésirables (insomnie et anxiété de grade 2).</p> <p>La suppression virologique (ARN VIH-1 < 50 copies par ml) a été maintenue chez les 100 participants à la semaine 24 et chez 98 (98 %) des 100 participants à la semaine 48 ; aucun participant n'a présenté de résistance émergente au traitement.</p>	<p>Niveau de preuve intermédiaire</p> <p>Essai de phase II</p>
<p>Lombaard, J. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2021 86</p>	<p>Essai de phase II</p>	<p>Les participants (âgés de ≥12 à <18 ans) ont été traités par 25 mg de RPV une fois par jour (q.d.) plus 2 NRTI et sont entrés dans la période d'extension du traitement pour une durée maximale de 240 semaines, avec des visites tous les 3 mois. La sécurité à long terme (analyse des événements indésirables [EI] et des résultats de laboratoire), l'efficacité (réponse</p>	<p>Sécurité et efficacité à long terme de la RPV associée à deux inhibiteurs nucléos(t)ide de la transcriptase inverse (INTI) sélectionnés par l'investigateur chez des adolescents infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement antiviral.</p>	<p>24 des 36 participants sont entrés dans la période de prolongation du traitement et 21 ont terminé la semaine 240. À la semaine 240, une charge virale < 50 copies/ml a été atteinte par 14/32 (43,8 %) participants ; la réponse virologique par TLOVR était plus élevée chez les participants ayant une charge virale de base ≤100 000 copies/ml (48 %) par rapport à une charge virale >100 000 copies/ml (28,6 %). Selon FDA Snapshot, une</p>	<p>Niveau de preuve intermédiaire</p> <p>Essai de phase II</p>



virologique et résultats pour les patients avec des charges virales <50 et <400 par le temps de perte de réponse virologique [TLOVR] et les méthodes Snapshot de la FDA, ainsi que le nombre de cellules CD4+), et l'adhésion (par le nombre de pilules) jusqu'à 240 semaines sont présentées.

charge virale <50 copies/mL à la semaine 240 a été observée chez 53,1% (17/32) des participants ayant une charge virale initiale $\leq 100\ 000$ copies/mL. Une réponse plus importante a été observée chez les participants ayant une observance >95% et une charge virale initiale $\leq 100\ 000$ copies/mL. Jusqu'à la semaine 240, 16/32 participants (50,0%) ont connu un échec virologique, dont sept ont développé des mutations associées à la résistance au RPV apparues sous traitement (RAM [fréquemment E138K]) : tous les sept avaient ≥ 1 RAM NRTI apparue sous traitement. Aucun EI grave n'est survenu après la semaine 48, aucun arrêt de traitement pour cause d'EI n'a été observé entre la semaine 48 et la semaine 240, et aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé. RPV n'a pas affecté le développement pubertaire ou la croissance des adolescents. Lors du suivi à 5 ans, l'efficacité était faible chez les adolescents, en particulier ceux dont l'observance était médiocre et/ou dont la charge virale initiale était élevée (> 100 000 copies/ml). Pour limiter le risque d'échec virologique, le RPV est limité aux patients dont la charge virale initiale est $\leq 100\ 000$ copies/mL dans la plupart des pays. En outre, une bonne observance du traitement par RPV est impérative pour une suppression virale à long terme et doit être soulignée dans la prise en charge des adolescents vivant avec

				le VIH. Le RPV a montré un profil de sécurité favorable à long terme pour les adolescents vivant avec le VIH-1 avec une adhésion adéquate.	
Phongsamart, W. et al. Antimicrob. Agents Chemother 2022 87 Thaïlande	Étude de cohorte multicentrique comparative	Adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une suppression virologique et recevant de l'EFV plus deux inhibiteurs nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse (INTI/NtRTI) pendant ≥3 mois. Les participants sont passés à un comprimé de RPV (25 mg) une fois par jour, avec les mêmes INTI.	La charge virale ARN du VIH, le nombre de cellules CD4, le cholestérol total (CT) à jeun, le triglycéride, le glucose, les effets indésirables neuropsychiatriques, la dépression et la qualité de vie ont été évalués pendant 48 semaines. Les données ont été collectées entre février 2016 et septembre 2018.	102 adolescents (52% de garçons) ont été recrutés. L'âge médian à l'entrée était de 15,5 ans (IQR 14,4-17,0), le taux médian de CD4 était de 664 cellules/mm ³ (29,9%) ; 58% recevaient du ténofovir-DF et de l'emtricitabine. Aux semaines 24 et 48, 96 (94,1 %) et 94 (92,2 %) participants étaient virologiquement supprimés, respectivement, sans changement significatif du nombre de cellules CD4 par rapport aux valeurs initiales. Six (5,9 %) participants ont connu un échec virologique, dont deux présentaient des mutations associées au RPV (K101E et Y181C) et une mutation associée à la lamivudine (M184V/I). On a observé des diminutions significatives du taux de CT, de triglycérides, de lipoprotéines de haute densité (HDL) et de lipoprotéines de basse densité (LDL) aux semaines 24 et 48, ainsi qu'une augmentation significative du rapport LDL/HDL à la semaine 48 par rapport aux valeurs initiales. Aucune modification substantielle des symptômes liés à l'EFV, du score de dépression ou de la qualité de vie liée à la santé	Niveau de preuve intermédiaire Étude de cohorte multicentrique comparative bien menée

				n'a été observée au fil du temps ; toutefois, on a constaté une amélioration significative des évaluations des fonctions exécutives basées sur les performances à la semaine 24.	
<p>Chawana, T. D. et al.</p> <p>J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 202183</p> <p>Zimbabwe</p>	Essai comparatif randomisé	Adolescents VVIH en cours de traitement de 2ème ligne intention à base d'atazanavir ou de ritonavir depuis >6 mois avec une charge virale ≥ 1000 copies/mL	Evaluation de l'association entre les concentrations de ritonavir dans les cheveux à J90, l'observance auto-déclarée, le fait que le traitement soit administré seul ou accompagné et la charge virale	<p>Les concentrations de ritonavir dans les cheveux ont permis de prédire la suppression virologique et étaient associées à l'observance déclarée dans cette cohorte.</p> <p>Pas d'association avec les modalités d'administration du ttt.</p>	<p>Niveau de preuve intermédiaire</p> <p>ECR de faible puissance</p>
<p>EPPIC Antivir. Ther 2022 88</p> <p>Europe et Thaïlande</p>	Étude de cohorte prospective	Enfants âgés de moins de 18 ans au début de l'ETR à partir de 17 cohortes d'observation.	Les caractéristiques au début de l'ETR, les résultats immunologiques et virologiques à 12 mois, les abandons, les événements indésirables (EI) et les événements indésirables graves (EIG) ont été décrits. Le suivi a été censuré à l'arrêt de l'ETR, au décès ou à la dernière visite.	177 enfants ont reçu l'ETR. Au début de l'ETR, l'âge médian [IQR] était de 15 [12,16] ans, le taux de CD4 de 480 [287, 713] cellules/mm ³ , 70 % avaient été exposés à ≥ 3 classes d'ART et 20 % avaient une charge virale (VL) <50 copies/mL. 95 % ont reçu une ETR en association avec ≥ 1 classe de médicaments puissants, principalement des schémas à base d'inhibiteurs de protéase. La durée médiane du traitement par ETR était de 24 [7, 48] mois. Parmi les patients sous ETR à 12 mois (n=141), 69% avaient une VL<50 copies/mL. L'augmentation médiane des CD4 depuis le début de l'ETR (n=83) était de 147 [16, 267] cellules/mm ³ . Dans l'ensemble, 81 (46%) ont arrêté l'ETR au moment du dernier suivi. Le délai médian avant l'arrêt du traitement était de 23 [8, 47] mois. Les raisons les plus fréquentes de l'arrêt du	<p>Niveau de preuve intermédiaire</p> <p>ÉtudeÉtude de cohorte bien menée</p>

				<p>traitement étaient la simplification du traitement (19 %), l'échec du traitement (16 %) et la toxicité (12 %). Huit enfants (5 %) ont présenté des EI associés de manière causale à l'ETR, tous des réactions dermatologiques ou d'hypersensibilité. Deux ont été des EIG, tous deux des syndromes de Stevens-Johnson chez des enfants recevant des traitements contenant de l'ETR et du darunavir, et étaient liés de manière causale à l'un ou l'autre des médicaments ; les deux se sont résorbés après l'arrêt de l'ART.</p>
--	--	--	--	---

Tableau 7 : Essais cliniques de phase I

<p>Bekker A, The Lancet HIV, 202241</p>	<p>- 3 études PK menées entre 1997 et 2020 : PACTG321 (USA, 11 enfants exposés), Tygerberg cohort (Afrique du Sud, 10 enfants exposés) et IMPAACT P1106 (Afrique du Sud, 24 enfants VIH+)</p> <p>- Abacavir principalement métabolisé dans le foie via l'UGT2B7 et les enzymes ADH ; augmentation rapide de la clairance</p>
<p>USA, Afrique du Sud</p>	<p>- Posologies exactes : 0-4 semaines 2 mg/kg BID, 4-12 semaines 4 mg/kg BID et 8 mg/kg BID après 12 semaines</p> <p>- Posologies adaptées au poids de naissance (évite l'ajustement des doses à l'âge ou au poids) : 8 mg BID pour 2-3 kg, 10 mg BID pour 3-4 kg et 12 mg BID pour 4-5 kg</p> <p>- Bonne tolérance (HLA B57*01 rare en Afrique du Sud)</p>
<p>Bekker, A. et al</p> <p>J. Acquir. immune Defic. Syndr.</p> <p>202147</p>	<p>Étude "PETITE": Phase I/II, ouverte</p> <p>Nouveaux-nés, ≥ 38SA, exposés au VIH, PPE par NVP et/ou AZT</p> <p>Capsule STR, 4 en 1: ABC/3TC/LPV/r-30/15/40/10 mg, ouverte et mélangée au lait (granules 0,2-0,5mm)</p> <p>Phase I - cohorte IA: n=8, 2,5 < PN < 4 kg, âge = 14-21 jours, 1 dose unique avec pK H1, H2, H4, H8, H12</p> <p>cohorte IB: n=8, 2 < PN < 4 kg, âge = 3-14 jours,</p> <p>1ère dose avec pK H1, H2, H4, H8, H12</p>

	<p>2nde dose entre J10 et J14 avec pK H1, H2, H4, H8, H12</p> <p>Bonne acceptabilité, simplicité, bonne tolérance</p> <p>Résultats : Concentrations élevées pour ABC et 3TC, très faibles pour LPV (sous-dosage? Interaction NVP? galénique?) et rito</p> <p>Amendement en février 2021: formulations solides séparées de ABC/3TC (120/60mg) comprimé dispersible sécable et LPV/r (40/10 mg)granulés (Viatris Ltd), ce qui permettra plus de flexibilité pour fréquence des doses (p. ex., ABC/3 TC une fois par jour) et ajustement de dose si nécessaire</p>
<p>Clarke D. F. et al. 2020 58</p> <p>IMPAACT P110</p>	<p>Méthode :</p> <p>Étude multicentrique non comparative de phase 1 de recherche de dose</p> <p>2 cohortes de nourrissons exposés à une infection par le VIH-1 : cohorte 1 (N=16) ; et cohorte 2 (N = 36).</p> <p>Conception adaptative à deux cohortes dans laquelle les données pharmacocinétiques des nourrissons de la cohorte 1 ayant reçu deux doses uniques de raltégravir 3 mg/kg ont été incluses dans la modélisation et les simulations de population pour guider la sélection d'une dose quotidienne pour les nourrissons de la cohorte 2.</p> <p>Objectifs :</p> <p>Trouver la dose permettant d'atteindre les concentrations plasmatiques cibles</p> <p>Étude de la tolérance</p> <p>Résultats :</p> <p>À l'aide de simulations basées sur la modélisation pharmacocinétique de la population incorporant les données de la cohorte 1, le schéma posologique quotidien suivant a été sélectionné pour l'étude : 1,5 mg/kg par jour de la naissance au jour 7 ; 3 mg/kg deux fois par jour du 8e au 28e jour de vie ; 6 mg/kg deux fois par jour après l'âge de 4 semaines jusqu'à l'âge de 6 semaines. Les moyennes géométriques cibles d'exposition du protocole pour l'ASC, la Cmin et la Cmax ont été atteintes ou légèrement dépassées chez tous les nourrissons. Le schéma posologique néonatal de raltégravir choisi était sûr et bien toléré chez les nouveau-nés à terme pendant le traitement pendant les 6 premières semaines de vie et le suivi jusqu'à l'âge de 24 semaines.</p>
<p>MacBrayne, C. E. et al. AIDS Lond. Engl. 2021 89</p>	<p>Objectif : Décrire la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de l'étravirine (ETR) chez les enfants infectés par le VIH âgés de 1 à moins de 6 ans.</p> <p>Conception : Étude de phase I/II, ouverte, multicentrique, de recherche de dose.</p> <p>Méthodes : Des enfants de deux cohortes d'âge (I : 2 à <6 ans ; II : 1 à moins de 2 ans) ayant reçu une thérapie antirétrovirale (TAR) ont reçu de l'ETR basée sur le poids, avalée entière ou dispersée dans un liquide, avec une TAR optimisée comprenant un inhibiteur de la protéase renforcé par le ritonavir. La pharmacocinétique intensive a eu lieu 7 à 18 jours après le début de l'ETR. Les participants dont l'AUC12h de l'ETR était inférieure à 2350 ng h/ml ont bénéficié d'une augmentation de la dose et d'une nouvelle pharmacocinétique.</p> <p>Résultats : Vingt-six enfants ont été recrutés et 21 (15 dans la cohorte I et 6 dans la cohorte II) ont eu un échantillonnage pharmacocinétique intensif évaluable à la dose finale basée sur le poids. À la dose finale, la moyenne géométrique de l'ASC12h de l'ETR était de 3823 ng h/ml pour la cohorte I et de 3328 ng h/ml</p>

	<p>pour la cohorte II. Sept enfants (33,3%) à la dose finale, tous prenant de l'ETR dispersé, avaient une AUC_{12 h} inférieure à 2350 ng h/ml et ont subi une augmentation de dose. L'ASC_{12 h} de l'ETR était 3,8 fois plus élevée lorsque l'ETR était avalé entier par rapport à l'ETR dispersé, P inférieur à 0,0001. Lors de l'administration de la dernière dose, 75 et 33,3 % des patients des cohortes I et II, respectivement, présentaient un ARN VIH-1 de 400 copies/ml ou moins ou une réduction d'au moins 2 logs par rapport aux valeurs initiales à la semaine 48. Trois enfants (11,5 %) ont présenté un effet indésirable de grade au moins 3 lié à l'ETR, mais un seul a interrompu le traitement.</p>
<p>Melvin, A. J. et al. JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 90 2023</p>	<p>Contexte : Nous avons étudié la pharmacocinétique (PK) et la sécurité d'un traitement par doravirine 100 mg et doravirine/lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil à dose fixe (100/300/300 mg DOR FDC) chez des adolescents infectés par le VIH-1.</p> <p>Méthodes : Des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans ont été recrutés dans 2 cohortes séquentielles. La cohorte 1 a évalué la pharmacocinétique intensive et la sécurité à court terme d'une dose unique de 100 mg de doravirine chez des adolescents ≥35 kg. Les participants de la cohorte 2 ont soit commencé un traitement par DOR FDC (naïfs d'antirétroviraux (ARV)), soit sont passés d'un traitement ARV antérieur à DOR FDC (suppression virologique). Les 10 premiers participants de la Cohorte 2 ont fait l'objet d'évaluations pharmacocinétiques intensives, et l'innocuité, la pharmacocinétique éparse et l'ARN du VIH ont été évalués jusqu'à la semaine 24.</p> <p>Résultats : Cinquante-cinq adolescents, d'un âge médian de 15,0 ans et d'un poids initial de 51,5 kg, ont été recrutés. Neuf participants ont terminé les évaluations pharmacocinétiques de la cohorte 1 (8 des 9 participants pesaient ≥45 kg) et 45 ont commencé à prendre le médicament à l'étude dans la cohorte 2. La moyenne géométrique (MG) de l'ASC_{0-∞} de la doravirine était de 34,8 μM·heure, et la C₂₄ de la MG était de 514 nM après une dose unique, avec une C₂₄ de la MG à l'état d'équilibre prédite, ss,pred de 690 nM. La cohorte 2 a inclus des adolescents pesant ≥45 kg. Les concentrations plasmatiques de doravirine, de ténofovir et de lamivudine atteintes par les participants de la Cohorte 2 étaient similaires à celles rapportées chez les adultes. Aucun événement indésirable grave ou de grade 3 ou 4 lié au médicament n'est survenu. Quarante-deux des 45 participants (93,3 % ; IC 95 % : [81,7, 98,6]) ont atteint ou maintenu un ARN VIH-1 <40 copies/ml.</p>

Proposition de recommandations

- Le choix du traitement ARV initial doit être fonction de l'âge du patient prenant en compte les formes galéniques disponibles, de l'efficacité attendue, des effets indésirables potentiels et des résultats du génotype de résistance. (AE).
- En cas de transmission verticale et de nécessité de débiter le traitement en urgence chez l'enfant, le choix du traitement initial peut être guidé par les résultats du/des génotypes de résistance du virus maternel en attendant de disposer du génotype de l'enfant. (AE)
- Il est recommandé de débiter le traitement avec une trithérapie ARV comportant deux inhibiteurs nucléosidique/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un troisième agent : un inhibiteur de l'intégrase de préférence (INI), un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) boosté. (Grade A).

Le tableau 1 résume les molécules recommandées en fonction de l'âge, en première intention et en alternative.

Les posologies et présentations des ARV chez l'enfant sont résumés en Annexe 1.

Les avantages et inconvénients des différents ARV chez l'enfant sont résumés à la fin du tableau 1 et détaillés en Annexe 2.

Tableau 8 : Traitement antirétroviral recommandé chez l'enfant ou l'adolescent VVIH-1 en 1re intention et alternatives en fonction de l'âge

Age		<4 semaines	1mois - 2ans	2 - 12 ans	≥ 12 ans
Traitement de 1re intention	Association d'INTI	ZDV + 3TC	ABC* + 3TC	ABC* + 3TC TAF + FTC	ABC* + 3TC TDF ou TAF + 3TC ou FTC
	3e agent	RAL ≥2kg	DTG	DTG BIC	DTG BIC
Alternatives	Association d'INTI	ZDV + 3TC (ou FTC) ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine)			
	3e agent***	LPV/r si >42 SA et >14 jours NVP** avant 14 jours ou si traitement d'un nouveau-né prématuré		ATV/r DRV/r (≥3 ans) LPV/r RAL	ATV/r DOR DRV/r EVG/c RAL RPV‡ EFV

ABC: abacavir; **ATV/r:** atazanavir/ritonavir; **BIC:** bictégravir; **DTG:** dolutégravir; **DRV/r:** darunavir/ritonavir; **DOR:** doravirine ; **EVG/c :** elvitegravir/cobicistat; **EFV :** efavirenz; **FTC:** emtricitabine; **3TC:** lamivudine; **LPV/r:** lopinavir/ritonavir; **NVP:** nevirapine; **RAL:** raltegravir; **RPV:** rilpivirine; **TAF:** tenofovir alafenamide; **TDF:** tenofovir disoproxil fumarate; **ZDV:** zidovudine.

‡ Si charge virale <5 log₁₀ copies/mL ; nécessité de prise pendant le repas

* En l'absence d'HLA B*5701 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC)

**Éviter d'introduire simultanément NVP et ABC

***Avantages et inconvénients du 3e agent alternatif proposé, par ordre alphabétique (voir détail en Annexe 2) :

- ATV/r : avantage de la prise en une fois par jour et de la barrière génétique de résistance élevée du VIH aux IP mais absence de trithérapie en un comprimé incluant l'ATV (sauf ATV/cobicistat non disponible en France) et nombreuses interactions médicamenteuses en lien avec le boost de ritonavir. Galénique en sachet du ritonavir au goût médiocre pouvant gêner l'observance. Éviter l'association ABC/3TC + ATV/r si ARN VIH-1 >5 log₁₀ copies/mL. Nécessité de prise pendant le repas.
- DOR : intérêt de la prise en une fois par jour mais faible barrière génétique de résistance du VIH aux INNTI.
- DRV/r : avantage de la prise une fois par jour (avec toutefois un manque de données entre 3 et 12 ans en termes d'efficacité de la prise en une fois) et de la barrière génétique de résistance élevée du VIH aux IP, mais absence de trithérapie en un comprimé incluant le DRV. Nombreuses interactions médicamenteuses en lien avec le boost de ritonavir. Galénique en sachet du ritonavir au goût médiocre pouvant gêner l'observance.
- EVG : contenu dans l'association TAF/FTC/EVG/cobicistat associé à de nombreuses interactions médicamenteuses en lien avec le boost de cobicistat, et moins bonne barrière génétique de résistance du VIH à l'EVG qu'aux INI de 2e génération. Nécessité de prise pendant le repas.
- EFV : éviter l'association ABC/3TC + EFV si ARN VIH-1 >5 log₁₀ copies/mL ; inconvénient de la faible barrière génétique de résistance du VIH aux INNTI.
- LPV/r : avantage de la meilleure barrière génétique du VIH aux IP mais inconvénient du goût de la suspension et de la prise en deux fois par jour et des nombreuses interactions médicamenteuses en lien avec le boost de ritonavir.
- NVP : avantage de la bonne tolérance mais inconvénient de la faible barrière génétique de résistance du VIH aux INNTI.
- RAL : inconvénient de la nécessité de 2 prises par jour, de la difficulté de reconstitution de la présentation en granulé et de la faible barrière génétique de résistance du VIH aux INI de 1re génération.
- RPV : intérêt de la prise en une fois par jour et de la petite taille des comprimés mais inconvénient de la faible barrière génétique de résistance du VIH aux INNTI. Éviter les traitements ARV avec RPV si ARN VIH-1 >5 log₁₀ copies/mL
- TDF : toxicité rénale potentielle, notamment risque de tubulopathie proximale/syndrome de Fanconi
- TAF : toxicité rénale potentielle moindre que le TDF, mais justifie néanmoins une surveillance de la fonction rénale.

5. Quelles sont les modalités de suivi et d'accompagnement du traitement de l'enfant et de l'adolescent VVIH ?

Une fois le traitement ARV instauré, l'enfant devra être suivi régulièrement afin d'évaluer, en dehors de son état clinique, de sa croissance staturo-pondérale, de son développement cognitif, l'efficacité, la tolérance et l'observance au traitement. La croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire d'un enfant avec un traitement efficace sont normaux. Le rattrapage d'une croissance pathologique peut être plus difficile chez des enfants mis sous traitement tardivement.

Une ou plusieurs visites rapprochées dans le premier mois suivant l'initiation du traitement sont indispensables, notamment pour s'assurer de son acceptabilité et de son observance et détecter le plus tôt possible d'éventuels effets indésirables qui peuvent conduire à l'inobservance. Des consultations d'éducation thérapeutique permettent de s'assurer de la bonne compréhension et de l'acceptabilité de ce traitement. Elles doivent être rapprochées en fonction d'éventuels problèmes d'observance ou de nécessité de changements thérapeutiques. Le rythme de suivi peut ensuite être espacé tous les 2 à 3 mois puis tous les 3 à 4 mois chez les enfants dont la réplication virale est correctement contrôlée. La place du dosage des ARV est limitée. Un dosage peut être discuté en cas d'association à certains traitements (notamment antituberculeux), en cas d'effets indésirables inexpliqués ou dans les rares cas d'administration de molécules hors AMM.

5.1. Efficacité

L'efficacité du traitement est évaluée sur la diminution de la charge virale et la remontée du taux de CD4. Après l'initiation du traitement, le temps pour obtenir une charge virale indétectable est plus long que chez l'adulte. La plupart des enfants ont une charge virale indétectable 6 à 12 mois après avoir débuté le traitement. En cas de déficit immunitaire sévère avant traitement la normalisation des CD4 peut prendre plusieurs mois voire années.

5.2. Tolérance

L'utilisation des ARV peut être associée à la survenue d'effets indésirables dont il faut informer les parents et/ou l'enfant selon l'âge. Ces effets secondaires sont globalement les mêmes que chez l'adulte mais sont moins fréquents. Les effets neuropsychiques peuvent être sous-estimés car plus difficiles à diagnostiquer chez l'enfant qui ne les exprimera pas spontanément comme chez l'adulte.

5.2.1. Toxicité digestive et hépatique

Comme chez l'adulte, nausées, vomissements et diarrhée sont fréquents à l'initiation d'un traitement et en particulier des IP. Dans la grande majorité des cas, ces effets sont transitoires et durent moins de 6 à 8 semaines. Un traitement symptomatique peut être proposé. Beaucoup plus rarement, une

pancréatite peut être observée, notamment avec les INTI et les IP. Sa survenue impose l'arrêt de la molécule impliquée. La plupart des ARV peuvent être associés à une cytolyse à l'initiation du traitement ou dans les premiers mois le plus souvent. Les molécules les plus impliquées sont les INNTI tel que l'EFV et la NVP mais d'autres molécules peuvent être aussi associées à des hépatites d'origine immuno-allergique comme l'ABC, le RAL, le DTG. L'ATV/r peut entraîner dans près de 10% des cas une hyperbilirubinémie isolée survenant durant les premiers mois de traitement et qui associée à un ictère peut être un facteur d'inobservance en particulier chez l'adolescent^{80,95}.

5.2.2. Allergie / Hypersensibilité

Les phénomènes allergiques vis-à-vis de l'ABC et de la NVP sont similaires à ceux observés chez l'adulte et peuvent être sévères. Une recherche d'HLA B*5701 doit être réalisée chez les enfants, comme chez l'adulte, avant de débiter un traitement par ABC car sa présence ou une manifestation allergique survenant pendant ce traitement contre indique définitivement cette molécule¹². L'absence d'HLA B*5701 ne dispense pas d'une surveillance de ces manifestations en particulier au cours des 6 premières semaines d'initiation. Les phénomènes allergiques sous NVP sont moins fréquents chez le nourrisson que chez le grand enfant, qui peut présenter des réactions allant jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson comme chez l'adulte ⁹⁶.

5.2.3. Toxicité neurologique

L'EFV induit fréquemment chez l'enfant des troubles neurosensoriels, avec des vertiges, des troubles du sommeil et des difficultés d'apprentissage^{84,85}. Des troubles neuropsychiatriques ont aussi été observés chez les enfants traités par INI. Des troubles à type d'anxiété et d'insomnies et une augmentation du risque suicidaire ont été décrits sous DTG et BIC⁹⁷.

5.2.4. Toxicité métabolique

La diminution voire l'arrêt de l'utilisation des premières molécules ARV disponibles chez l'enfant ont été associées à une nette diminution de la toxicité métabolique des traitements :

- des dyslipidémies et une prise de poids peuvent être observées sous LPV/r ^{71,98} et régresser lors de son remplacement par le DRV/r ou par un INNTI⁹⁹ et des conseils hygiéno-diététiques dont l'efficacité n'est toutefois pas établie¹⁰⁰.
- les lipodystrophies périphériques/faciales ne sont plus observées en l'absence d'utilisation des premiers INTI mais des lipo-hypertrophies centrales peuvent être observées sous EFV et sous IP50.
- un gain de poids a été rapporté comme chez les adultes sous INI en particulier sous DTG^{101,102} et BIC¹⁰³. Le TAF est aussi impliqué¹⁰⁴.
- une résistance à l'insuline ou hyperglycémie ou diabète ont été décrites en particulier au moment de la puberté avec la ZDV et le LPV/r mais aussi avec les INI ¹⁰⁴.
- l'acidose lactique qui pouvait survenir plusieurs années après l'initiation de ZDV est beaucoup plus rare avec les autres INTI actuellement utilisés.

5.2.5. Toxicité hématologique

Une toxicité hématologique telle qu'une anémie et une neutropénie est essentiellement associée à l'utilisation de la ZDV qui est de plus en plus limitée chez l'enfant. La survenue de ces effets secondaires justifie un changement de traitement⁵⁰

5.2.6. Toxicité rénale

La toxicité rénale associée au TDF (tubulopathie proximale ou hypophosphatémie) est plus fréquente chez l'enfant par rapport à l'adulte et pourrait concerner jusqu'à 4% de la population pédiatrique. Elle survient habituellement plusieurs mois après l'initiation du traitement. Le TAF a une toxicité rénale significativement moins marquée⁵⁶. D'autres molécules peuvent être associées à une élévation de la créatinine sans conséquence cliniques (DTG, cobicistat, RPV, BIC). Enfin l'ATV peut être associé à la survenue de lithiases urinaires et le DRV à une cristallurie urinaire sans lithiases¹⁰⁵.

5.2.7. Toxicité osseuse

Tous les ARV peuvent avoir une toxicité osseuse. Les agents les plus souvent en cause sont le TDF (en particulier quand il est associé à un IP boosté), les IP et l'EFV. La plupart des études, concernant principalement le TDF, montrent une toxicité sur la minéralisation osseuse pouvant être asymptomatique ou responsable d'une augmentation du risque de fracture.^{52,106} Le manque de vitamine D augmente le risque de toxicité osseuse, des dosages réguliers et une supplémentation systématique sont donc recommandés¹². En cas de toxicité majeure, une modification de traitement peut être proposée (un changement du TDF pour le TAF ou un changement de l'IP boosté pour le DTG ou la RPV) pour améliorer la situation^{107,108}.

5.3. Observance

La sensibilisation à l'observance peut débuter avant l'annonce de sa séropositivité à l'enfant. 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 par l'enfant (nombre élevé de comprimés à avaler, volume des comprimés, mauvais goût des formes buvables);
- des effets indésirables pénibles;
- l'ignorance par l'enfant de sa séropositivité, son manque de connaissances sur son infection et sur les risques liés à une observance insuffisante;
- le secret autour de la pathologie de l'enfant au sein de la famille et/ou des collectivités;
- l'implication inadaptée (insuffisante ou excessive) des parents dans le suivi et les traitements de l'enfant, leur vécu personnel vis-à-vis de certains traitements ou effets indésirables, leurs fragilités au plan psychique, l'enfant étant par nature dépendant de ses parents.

Chez l'adolescent, la mauvaise observance du traitement est une prise de risque inhérente à cet âge (transgresser les limites imposées par l'adulte), même si elle peut être aussi l'expression d'une souffrance psychologique. S'y ajoute la lassitude vis-à-vis d'un traitement à vie. Elle se traduit souvent par un arrêt inopiné du traitement, éventuellement prolongé. Certains adolescents se comportent comme

s'ils avaient besoin de vivre physiquement la maladie pour croire à la réalité du diagnostic. 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. Parfois, tomber malade, ou risquer de le devenir, peut servir à se « connecter » à des parents distants ou inexistants. Ceux qui prennent le plus de risques en arrêtant le traitement sur plusieurs mois vivent le plus souvent sans famille, en foyer ou dans une famille où l'on ne parle jamais du virus, où celui-ci est complètement dénié. À contrario, un bon niveau de connaissances sur la maladie, souvent associé à une bonne adhésion au traitement, n'est pas une garantie d'observance. Les adolescents oublient plus facilement de prendre leur traitement pendant les vacances, ou chez leurs amis, car la peur que leur traitement ne révèle à autrui leur infection explique aussi certains oublis, voire des interruptions thérapeutiques volontaires.

Proposition de recommandations

- Une fois le traitement ARV instauré, il est recommandé de réaliser des consultations initialement rapprochées chez le nourrisson et l'enfant VVIH afin d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'observance du traitement sur le plan clinique et biologique. (Grade A)
- Un typage HLA B*5701 doit être réalisée chez les enfants avant de débiter un traitement par ABC. (Grade A)
- Un suivi plus rapproché peut être nécessaire dans les situations de mauvaise observance. (AE)
- En cas de survenue d'effets indésirables graves ou pouvant entraver l'observance, un changement de molécule est justifié. (Grade A)
- La période de l'adolescence est à risque d'inobservance. Il est donc recommandé de privilégier des stratégies comportant un 3e agent pour lequel le VIH a une barrière génétique élevée, avec prise unique journalière, tel qu'un INI de 2e génération, avec pour alternative éventuelle un IP/r, en évitant si possible les molécules pour lesquelles le VIH a une barrière génétique faible telles que les INNTI.
- Une prise en charge pluridisciplinaire est recommandée. (AE)

En cas de bonne observance :

- Rester attentif aux adaptations nécessaires : horaires, vacances, contraintes alimentaires en particulier chez l'adolescent...
- Une simplification du traitement ARV peut être utile mais ne doit pas être systématique, notamment si elle s'accompagne de contraintes risquant de nuire à l'observance thérapeutique de l'enfant/adolescent (comprimé de taille difficilement acceptable, contrainte alimentaire...),
- Ne pas modifier inutilement le traitement en particulier si le 3e agent est un ARV pour lequel le VIH a une barrière génétique élevée au prétexte que la charge virale n'est pas strictement indétectable,
- Détecter et prévenir les besoins d'affirmation et d'autonomie relevant de la dynamique adolescente.

En cas de mauvaise observance avérée et prolongée, la situation doit être évaluée au cas par cas :

- Reprendre les explications utiles concernant la maladie, le virus, le traitement,
- Ne pas interrompre la prescription d'un traitement ARV : éventuellement le modifier s'il comporte un 3e agent pour lequel le VIH a une barrière génétique faible (INNTI en particulier),
- Reprendre la prescription de cotrimoxazole si les lymphocytes T CD4 sont < 15 %,
- Identifier une carence affective ou une révolte par rapport à la maladie,
- Assurer une écoute qui permettra à l'enfant ou l'adolescent d'exprimer sa souffrance : psychothérapie individuelle, travail avec les associations, thérapie de groupe et/ou groupes de parole pour l'adolescent et sa famille.

Envisager des mesures administratives et/ou judiciaires, internats, centres médicalisés dans les cas complexes où la vie du mineur est mise en danger.

- Une supplémentation en vitamine D doit être systématiquement prescrite chez tous les enfants et adolescents VVIH de manière comparable à la population pédiatrique générale. (Grade A)

Le suivi clinique et biologique des enfants et adolescents sous traitement ARV proposé est détaillé dans le tableau 2. (AE)

Tableau 9: Suivi clinique et biologique des enfants et adolescents VVIH sous traitement ARV

	Avant de débuter le traitement	J15	M1	M3	Tous les 3-4 mois#	En cas d'échec virologique***
Examen clinique	x	x	x	x	x	x
Évaluation de l'observance	x	x	x	x	x	x
CD3, CD4, CD8	x			x	x (1 fois/2)*	x
CV plasmatique	x		x	x	x	x
Génotypage de résistance	x					x
NFS-Plaquettes	x		x	x	x	
Créatinine, DFG	x		x	x	x	
Bilan hépatique (ASAT, ALAT)	x		x	x	x	
Bilan lipidique et glycémie à jeun**	x				x (1 fois/an)	
Rapport protéine /créatinine urinaire	x				x (1 fois/an)	
Bilan IST					x (1 fois/an)****	
Dosage ARV						x

#Un bilan sanguin tous les 6 mois peut être proposé en cas de situation immuno-virologique bien contrôlée de manière prolongée et de bonne tolérance du traitement

*CD4 une fois par an si succès thérapeutique et absence de lymphopénie CD4

**phosphorémie une fois par an si TDF,

***en cas d'immunodéficience profonde (CD4 <100/μL), surveillance de la sérologie CMV (si négative antérieurement), de la PCR CMV (si sérologie positive) et de l'antigénémie cryptocoque,

**** bilan annuel systématique des IST chez les adolescents sexuellement actifs et exposés au risque d'IST.

6. Quelles sont les indications et les modalités de changement du traitement chez l'enfant et l'adolescent VVIH en dehors de l'échec thérapeutique ?

Un changement de traitement peut être indiqué dans plusieurs situations en dehors de l'échec thérapeutique :

1. Une simplification thérapeutique

Une simplification thérapeutique peut être réalisée dans la situation d'un traitement ARV efficace sur le plan immunovirologique depuis plusieurs mois. Elle a pour objectif de simplifier le traitement en diminuant le nombre de prises journalières et/ou de comprimés en passant à une trithérapie en un comprimé (« single tablet regimen », STR) ou en modifiant la galénique du traitement.

À partir de l'âge de 3 mois, il a été montré que l'association ABC + 3TC pouvait être donnée en une fois par jour⁴⁶. Bien que cette modalité d'administration ne soit pas retenue dans l'AMM, l'essai PENTA 18 a démontré la non-infériorité de la prise de LPV/r en une versus deux fois par jour¹⁰⁹. Certaines formulations combinées permettent aussi la prise unique journalière (voir annexes 1 et 2).

Le nombre de comprimés peut être diminué en utilisant des formes combinées, soit sous forme de bithérapie (ABC/3TC ou TDF/FTC, en association à un 3^e agent) soit sous forme de trithérapies (BIC/FTC/TAF, EVG/c/FTC/TAF, ABC/3TC/DTG, RPV/TDF/FTC, RPV/TAF/FTC, DOR/TDF/3TC)¹¹⁰. Au moment du changement, il faut veiller à prendre en compte la recherche de l'allèle HLA B*5701 si le traitement contient de l'ABC, une éventuelle co-infection VHB et ne pas oublier de vérifier l'absence de résistance maternelle transmise, notamment pour les INNTI.

La stratégie de simplification comporte aussi la possibilité de modifier la galénique afin d'améliorer la facilité de prise (passage de la forme sirop à la forme comprimés par exemple) ¹¹¹.

Chez l'adulte des ARV injectables d'action prolongée sont disponibles (CAB-LP et RPV-LP) mais aussi en cours de développement. Ces 2 molécules peuvent être utilisées en association (une injection dans chaque fesse une fois par mois pendant 2 mois puis tous les 2 mois) idéalement après avoir testé leur tolérance par voie orale pendant 1 mois (voir Annexes 1 et 2). Lorsqu'il sera autorisé en France à partir de 12 ans, l'utilisation de ce traitement pourrait s'avérer être une option intéressante chez certains adolescents ayant des difficultés d'observance au traitement journalier si leur profil de résistances cumulées le permet. Toutefois il est important de prendre en compte l'appréhension possible vis-à-vis des injections, les réactions locales lors des injections et dans les jours suivants, les contraintes liées à la nécessité de prendre le traitement per os tous les jours pendant un mois et de faire les 3 premières injections en milieu hospitalier avec une surveillance de 15 minutes, les contraintes liées à la gestion du planning d'injection, le risque de grossesse chez l'adolescente...

2. Une optimisation du traitement

Cette optimisation vise à remplacer des traitements à base de molécules « anciennes » avec au long terme un profil de mauvaise tolérance et/ou de risque élevé d'échec thérapeutique en cas de mauvaise observance. Elle intervient en général chez des enfants traités depuis longtemps. Le prescripteur devra s'assurer de la bonne adhésion du patient et de la famille à un changement.

Pour améliorer le profil de tolérance du traitement et/ou diminuer le risque d'interactions médicamenteuses, on peut remplacer un IP ou un INI boosté de 1^{re} génération par un INI de 2^e génération. LPV/r peut être remplacé par le DTG67 ou un INNTI en remplaçant par exemple le EVG/c/FTC/TDF ou le EVG/c/FTC/TAF par BIC/FTC/TAF9. Pour diminuer le risque d'échec thérapeutique avec des molécules pour lesquelles le VIH a une barrière génétiques faible (INNTI, RAL, EVG), un INI de 2^e génération (DTG, BIC) peut être proposé pour le remplacer souvent dans le cadre de STR.

3. Une mauvaise tolérance du traitement en cours

La survenue d'un effet secondaire devra conduire à une modification de la ou des molécules impliquées en prenant en compte le profil de résistance du virus et le profil de tolérance efficacité de molécule proposée en alternative (cf. tableau 1 des recommandations)

4. Un allègement du traitement

Peu d'études sur l'allègement thérapeutique sont disponibles chez l'enfant et ne permettent pas de recommander un allègement dans l'état actuel des connaissances sauf au cas par cas dans des situations individuelles spécifiques concernant l'adolescent et après avis d'un centre expert. Chez l'adulte plusieurs essais de bithérapie ont été réalisés avec DTG/3TC112 ou DTG/RPV113. Chez l'adolescent, l'essai PENTA 17 SMILE a montré la non-infériorité d'une bithérapie DRV/r + INI vs une trithérapie standard chez l'adolescent114. Enfin, l'essai Breather a comparé un régime à base d'EFV +2 INTIs 5 jours/7 versus 7 jours/7 chez l'enfant et l'adolescent115 et a démontré une non-infériorité du traitement 5 jours/7.

Tableau 10 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Townsend, C. L. et al. J. Int. AIDS Soc 202267	Revue systématique et méta-analyse	Étude de l'efficacité et de la tolérance du DTG et du RAL chez les enfants et adolescents VVIH	<p>Sources des études : MEDLINE, Embase, la Cochrane Library</p> <p>Études éligibles : études observationnelles et essais cliniques publiés entre janvier 2009 et mars 2021.</p> <p>→ 3626 résumés et 371 articles ont été examinés. 11 études, incluant 2330 enfants/adolescents, ont rapporté des données sur le dolutégravir : un ECR à faible risque de biais, un essai à bras unique (risque de biais peu clair) et 9 études de cohorte (3 à faible risque de biais, 2 à risque peu clair et quatre à risque élevé).</p> <p>Dix études, incluant 649 enfants/adolescents recevant du raltégravir, ont été identifiées : un ECR (faible risque de biais), un essai à bras unique (faible risque de biais) et huit études de</p>	<p>-Efficacité (taux de CD4 et charge virale)</p> <p>- Tolérance (mortalité, effets indésirables de grade 3/4 et arrêt du traitement) jusqu'à 6 mois ou plus après le début du traitement.</p>	<p>Les niveaux de suppression virale chez les enfants/adolescents à 12 mois étaient élevés (>70%) dans la plupart des études évaluant le dolutégravir (principalement de deuxième ou de deuxième ligne, ou de lignes de traitement mixtes), et variaient de 42% (5/12) à 83% (44/53) à 12 mois dans les études évaluant le raltégravir (principalement de deuxième ou de deuxième ligne). Dans toutes les études évaluant le dolutégravir ou le raltégravir, des effets indésirables de grade 3/4 (cliniques et/ou de laboratoire) ont été signalés chez 0 à 50 % des sujets, peu ont entraîné l'arrêt du traitement, peu étaient liés au médicament et aucun décès n'a été attribué à l'un ou l'autre des médicaments.</p>

cohorte (quatre à faible risque de biais, trois à risque imprécis et une à risque élevé).

Tableau 11 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population Intervention / Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Griffith, D. et al. HIV med 2019 110 USA	Étude de cohorte rétrospective	Jeunes nPHIV âgés de 13 à 24 ans ayant commencé un traitement ARV entre 2006 et 2014 dans 18 sites cliniques américains du réseau de recherche sur le VIH..	Les résultats mesurés étaient l'initiation des STRs par rapport aux MTRs, la suppression virologique (VS) à 12 mois, et le temps jusqu'à la VS. Les facteurs démographiques et cliniques associés à l'instauration d'une ART STR par rapport à une ART MTR et à la VS (< 400 copies d'ARN VIH-1/mL) 12 mois après l'instauration ont été évalués à l'aide d'une régression logistique multivariée. La régression des risques proportionnels de Cox a été utilisée pour évaluer la VS au cours de la première année	Sur 987 jeunes, 67 % ont commencé à suivre une STR. Parmi les 589 qui avaient des données sur la charge virale après un an, 84 % de ceux qui prenaient des STR contre 67 % de ceux qui prenaient des MTR ont atteint la VS (P < 0,01). La VS était associée à l'utilisation de STR [OR ajusté =1,61 ; IC 95 % = 1,01-2,58], au fait d'être blanc (ORa 2,41 ; IC à 95 % 1,13-5,13) ou hispanique (ORa 2,38 ; IC à 95 % 1,32-4,27), et le nombre initial de CD4 351-500 cellules/μL (ORa 1,94 ; IC à 95 % 1,18-3,19) et > 500 cellules/μL (ORa 1,76 ; IC à 95 % 1,0-3,10). L'utilisation de STR n'était pas associée à un délai plus court avant la VS par rapport à l'utilisation de MTR [rapport de risque (HR) 1,07 ; IC à 95 % 0,90-1,28].	Faible niveau de preuve Étude rétrospective
Gaur, A. H. et al. Lancet Child Adolesc. Health. 20219	Essai de phase II	Inclusion de 100 enfants de 6 à 18 ans sous ttt ARV depuis au moins 6 mois avec CV < 50 copies/ml et CD4 > 200 / mm3	<ul style="list-style-type: none"> - PK/PD : AUC et concentration résiduelle - Efficacité - Tolérance 	L'AUC moyenne du bictégravir était de 89 100 ng × h/mL (coefficient de variation 31-0%) chez les adolescents	Niveau de preuve intermédiaire Essai de phase II

<p>Afrique du Sud, Thaïlande, Uganda et USA</p>		<p>dans 22 cliniques d' Afrique du Sud, Thaïlande, Uganda et USA</p> <p>Le poids devait être > 25kg et le DFG > 90ml/min</p> <p>Tous les participants ont reçu le régime à dose fixe de bictégravir coformulé 50 mg, d'emtricitabine 200 mg et de ténofovir alafénamide 25 mg une fois par jour.</p>		<p>et de 128 000 ng x h/mL (27-8%) chez les enfants .</p> <p>Par rapport aux adultes, la C° résiduelle du bictégravir était inférieure de 35 % chez les adolescents et de 11 % chez les enfants.</p> <p>La tolérance a été très bonne ; la plupart des effets indésirables étaient de grade 2 ou moins et aucun effet indésirable grave lié au médicament à l'étude n'a été signalé. Un participant a arrêté l'étude en raison d'effets indésirables (insomnie et anxiété de grade 2).</p> <p>La suppression virologique (ARN VIH-1 < 50 copies par ml) a été maintenue chez les 100 participants à la semaine 24 et chez 98 (98 %) des 100 participants à la semaine 48 ; aucun participant n'a présenté de résistance émergente au traitement.</p>	
<p>Compagnucci, A. et al. eClinical-Medicine 2023 114</p> <p>Afrique, Europe, Thaïlande et Amérique Latine</p>	<p>Essai clinique randomisé de non-infériorité</p> <p>SMILE</p>	<p>Enfants et adolescents VVIH âgées de 6 à 18 ans ayant une CV négative.</p> <p>→ Entre le 10 juin 2016 et le 30 août 2019, 318 participants ont été recrutés, originaires d'Afrique 53%, d'Europe 24%, de Thaïlande 15% et d'Amérique latine 8%</p>	<p>Évaluation de la sécurité et de l'efficacité antivirale de la combinaison DRV/r + INSTI en une prise par jour versus la poursuite d'une trithérapie standard (2 INRTI + PI/INNRTI boosté)</p> <p>→ % de patients dont l'ARN-VIH confirmé est ≥50 copies/ml à la semaine 48, estimée par la méthode Kaplan-Meier. La marge de</p>	<p>L'âge médian (intervalle) était de 14,7 ans (7,6-18,0) ; le taux de CD4 était de 782 cellules/mm³ (227-1647) ; 61% de femmes. Le suivi médian était de 64,3 semaines, sans perte de suivi. À 48 semaines, 8 INSTI + DRV/r vs. 12 SOC avaient un ARN-VIH confirmé ≥50 copies/ml ; différence (INSTI + DRV/r-SOC) -2,5% (IC 95% : -7,6, 2,5%), montrant la non-infériorité. Aucune mutation majeure de résistance aux IP ou aux INSTI n'a été observée. Il n'y a pas eu de différence de sécurité entre les bras. A la semaine 48, la différence (INSTI + DRV/r-SOC) dans</p>	<p>Fort niveau de preuve</p> <p>ECR bien conduit</p>

		<p>→ 158 INSTI + DRV/r [153 Do-lutegravir (DTG) ; 5 Elvitegravir (EVG)], 160 SOC.</p>	<p>non-infériorité était de 10 %.</p>	<p>la variation moyenne du nombre de CD4 par rapport à la valeur initiale était de -48,3 cellules/mm³ (IC 95 % : -93,4, -3,2 ; p = 0,036). La différence (INSTI + DRV/r-SOC) dans le changement moyen du taux de HDL par rapport aux valeurs initiales était de -4,1 mg/dL (IC à 95% : -6,7, -1,4 ; p = 0,003). Le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) ont augmenté davantage dans le groupe INSTI + DRV/r que dans le groupe SOC [différence : 1,97 kg (IC 95 % : 1,1, 2,9 ; p < 0,001), 0,66 kg/m² (IC 95 % : 0,3, 1,0 ; p < 0,001)].</p>	
<p>Turkova, A. et al. PLoS ONE 2018 115</p>	<p>Essai clinique ouvert de non-infériorité.</p>	<p>Patients âgés de 8 à 24 ans présentant une CV indetectable sous traitement ARV de première ligne à base d'efavirenz.</p> <p>Intervention : randomisation 1:1 après stratification (âge et sites africains/non-africains) pour rester sous CT (traitement initial : EFV +2 INTIs versus 7 jours/7) ou passer à la SCT (traitement simplifié : EFV +2 INTIs 5 jours/7)</p>	<p>Estimation de la proportion de participants présentant un rebond viral (VL≥50 copies/mL confirmée) en intention de traiter à 48 semaines (résultat principal), et lors du suivi prolongé à 96, 144 et 192 semaines.</p> <p>Les participants au SCT sont retournés au CT après un rebond viral, 3 blips VL ou l'arrêt de l'efavirenz.</p>	<p>Sur 199 participants (99 SCT, 100 CT), 97 par bras ont consenti à un suivi prolongé. Le suivi médian était de 185,3 semaines (IQR 160,9-216,1). 69 (70%) participants SCT étaient toujours sous SCT lors du dernier suivi. 105 (53%) étaient des hommes, l'âge médian de départ était de 14 ans (IQR 12-18), le nombre médian de CD4 était de 735 cellules/μL (IQR 576-968). 16 participants SCT et 16 participants CT avaient une VL≥50 copies/mL confirmée à la fin du suivi prolongé (HR 1,00, 95% CI 0,50-2,00). La différence estimée en pourcentage de rebond viral (SCT moins CT) à la semaine 144 était de 1,9% (90% CI -6,6-10,4 ; p = 0,72) et était similaire dans une analyse per-protocole. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les bras en ce qui concerne les proportions de participants présentant des effets indésirables de grade 3/4 (18 participants</p>	<p>Niveau de preuve intermédiaire</p> <p>Essai clinique ouvert de non-infériorité</p>

SCT contre 16 participants CT ; $p = 0,71$) ou des effets indésirables liés au traitement antirétroviral (10 contre 12 ; $p = 0,82$). 20 contre 8 événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 16 participants SCT contre 4 participants CT, respectivement ($p = 0,005$ en comparant les proportions entre les groupes ; ratio du taux d'incidence 2,49, 95%CI 0,71-8,66, $p = 0,15$). 75 % des EIG (15 SCT, 6 CT) étaient des hospitalisations pour un large éventail de pathologies. 3 participants SCT et 6 participants CT sont passés à un ART de seconde ligne suite à un échec viral ($p = 0,50$).

Proposition de recommandations

- Dans les situations de succès virologique prolongé, le traitement doit être évalué régulièrement pour éventuellement proposer une simplification, une optimisation voire un allègement thérapeutique, afin de faciliter l'administration du traitement et de diminuer les effets secondaires et/ou interactions médicamenteuses potentiels. (Grade A)
- Chez l'enfant, les différentes études permettent de proposer en cas de situation immuno-virologique contrôlée de :
 - Passer l'ABC et la 3TC en une prise par jour à partir de l'âge de 3 mois sous réserve, pour les enfants prenant ces molécules sous forme de solution buvable, que la quantité de solution à boire lors de la prise unique quotidienne soit jugée acceptable par l'enfant. (Grade A)
 - Diminuer le nombre de comprimés (en cas de comprimés pelliculés) en utilisant des formes combinées notamment en 1 cp/j si l'âge, le poids de l'enfant et la taille du comprimé le permettent. (Grade A)
 - Le traitement doit être modifié en cas de mauvaise tolérance. (Grade A)

Chez l'adulte en situation de succès immuno-virologique, un allègement sous forme de bithérapie, notamment DTG/3TC ou DTG/RPV, peut être proposé sous certaines conditions, notamment en l'absence d'infection chronique par le VHB (cf chapitre : « Adaptation du traitement antirétroviral en situation de succès virologique chez l'adulte vivant avec le VIH »). Ces bithérapies DTG/3TC ou DTG/RPV n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques chez l'enfant et l'adolescent mais peuvent être envisagées chez les adolescents dans les mêmes conditions que chez les adultes, mais nécessitent le maintien d'une bonne observance, qui ne doit jamais chez l'adolescent être tenue pour acquise et justifie un suivi virologique régulier. (AE)

7. Quels sont les principes généraux de gestion de l'échec thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?

Les principes généraux de gestion de l'échec thérapeutique n'ont pas évolué depuis les dernières recommandations⁵⁰. Comme l'ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d'enfants est cliniquement asymptomatique, sans déficit immunitaire, mais en échec virologique avec une réplication virale persistante. Il n'y a aucune donnée permettant de recommander chez l'enfant une attitude différente de celle définie chez l'adulte, en ce qui concerne les critères virologiques d'échec, la place du génotype de résistance pour le choix des associations de deuxième ligne (ou plus). Comme chez l'adulte, une réplication virale même faible peut conduire à l'émergence de virus résistants. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. À l'adolescence, il convient d'être particulièrement vigilant lors de la prescription des molécules pour lesquelles le VIH a une barrière génétique faible.

Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de bien identifier la/ les cause(s) de l'échec, dont la principale est liée à des défauts d'observance qu'il faut analyser, pour mettre en œuvre des dispositifs permettant d'améliorer l'observance du traitement (ETP, pilulier, application téléphonique, modalités de prise du traitement en particulier simplification ou optimisation, analyse des processus de refus d'origine psychologique...) ¹¹¹. Il est nécessaire d'effectuer des dosages d'ARV et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des résultats des génotypes de résistance antérieurs (interprétés selon l'algorithme en cours). Le recours aux médicaments ne disposant pas de l'AMM pédiatrique est parfois nécessaire.

Proposition de recommandations

- Un échec virologique est le plus souvent lié à un problème d'observance thérapeutique qui doit être analysé avec le patient et son entourage. Il ne doit pas conduire systématiquement à un changement de traitement sauf s'il comporte un 3e agent pour lequel le VIH a une faible barrière génétique auquel cas le changement doit être rapide. (AE)
- En fonction des causes identifiées et du génotype de résistance, le traitement devra être adapté avec des molécules auxquelles le virus est sensible en privilégiant la simplification/optimisation du traitement si celle-ci est possible. (AE)
- En cas de modification thérapeutique, il est nécessaire de prendre connaissance de l'historique des traitements du patient et des résultats des génotypes de résistance antérieurs réinterprétés selon l'algorithme en cours. Un recours à des médicaments ne disposant pas de l'AMM pédiatrique pour l'âge peut être nécessaire. Il est aussi nécessaire de prendre en compte les raisons qui auraient pu causer une inobservance pour choisir le nouveau traitement telles que le goût, le nombre et/ou la taille des comprimés, le nombre de prises par jour, les contraintes alimentaires, les interactions médicamenteuses... L'utilisation éventuelle des ARV injectables, notamment chez l'adolescent peut aussi être discutée. (AE)
- A l'adolescence, il convient d'être particulièrement vigilant lors de la prescription des molécules pour lesquelles le VIH a une barrière génétique faible. (AE)

8. Quelles sont les modalités de prévention des infections bactériennes et opportunistes chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?

Chez l'enfant comme chez l'adulte, le risque d'infections opportunistes est associé au taux de CD4 et à l'utilisation ou non d'une prophylaxie par triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP-SMX ; cotrimoxazole). Il est recommandé de le donner quotidiennement ou au moins 3 jours par semaine afin de prévenir la survenue de pneumocystose (PCP) 116. Utilisé quotidiennement il permet aussi de prévenir la survenue de toxoplasmose et de certaines infections bactériennes (par exemple *Salmonella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*)116.

Chez l'enfant, les recommandations américaines proposent une prophylaxie de la PCP pour tous les enfants VVIH âgés de ≥ 6 ans dont le nombre de CD4 est $< 200/\mu\text{L}$ ou dont le pourcentage de CD4 est $< 15\%$, pour tous les enfants VVIH âgés de 1 à < 6 ans dont le nombre de CD4 est < 500 cellules/ μL ou le pourcentage de CD4 est $< 15\%$, et pour tous les nourrissons VVIH âgés de < 12 mois, quel que soit le nombre ou le pourcentage de CD4 du fait du risque de PCP à des taux élevés de CD4. L'arrêt de la prophylaxie de la PCP peut être envisagé lorsque, après avoir reçu un traitement antirétroviral pendant ≥ 6 mois, le pourcentage de CD4 est $\geq 15\%$ ou la numération des CD4 est ≥ 200 cellules/ μL pour les patients âgés de ≥ 6 ans et que le pourcentage de CD4 est $\geq 15\%$ ou la numération des CD4 est ≥ 500 cellules/ μL pour les patients âgés de 1 à < 6 ans pendant plus de 3 mois consécutifs. 116 Dans la première année de vie, le risque de pneumocystose à des taux élevés de CD4 incite néanmoins à la prudence et certains experts proposent de maintenir la prophylaxie durant la première année quel que soit le taux de CD4.

Les données de l'étude PACTG 1008 ont évalué 235 enfants et adolescents VVIH sous traitement ARV ayant reçu une prophylaxie PCP pendant ≥ 6 mois et ayant atteint des pourcentages de CD4 $\geq 20\%$ pour les patients âgés de plus de 6 ans et $\geq 25\%$ pour les patients âgés de 2 à 6 ans, seuils au-delà desquels la prophylaxie a été interrompue.117 Après un suivi médian de 2,5 ans (547 personnes-années), aucun cas de PCP n'est survenu chez les enfants ne recevant pas de prophylaxie ; 9,4% des patients ont dû reprendre la prophylaxie de la PCP en raison d'un faible taux de CD4 au cours de la période d'observation. Une autre étude a évalué l'impact du suivi des recommandations américaines sur le taux de survenue de PCP chez 82 enfants suivis dans 10 centres européens. Aucun épisode de PCP n'est survenu au cours de la période d'étude118. Enfin, le bénéfice de la poursuite prolongée du TMP/SMZ observée au Botswana chez des enfants traités par ARV après une médiane de 2 ans même avec une bonne reconstitution immunitaire (diminution des accès palustres mais aussi des infections sévères) ne peut être directement extrapolé à la situation des enfants en France119.

D'autres schémas prophylactiques alternatifs sont disponibles pour les patients qui ne peuvent pas prendre de TMP-SMX. Un deuxième choix serait l'atovaquone qui est bien tolérée mais coûteuse. La dapsonne est efficace et moins coûteuse, mais il n'y a pas de présentation galénique en suspension, il y a une contre-indication en cas de déficit en G6PD et des interactions avec le BIC et elle est associée à des effets indésirables plus graves. La pentamidine en aérosol est recommandée pour les enfants qui ne peuvent pas prendre de TMP-SMX, d'atovaquone ou de dapsonne116.

Pour la toxoplasmose les recommandations américaines proposent une prophylaxie journalière par cotrimoxazole pour les enfants âgés de ≥ 6 ans ayant des CD4 < 100 cellules/ μL ou 15% et pour les enfants < 6 ans pour ceux ayant des CD4 $< 15\%$. Au-delà de ces seuils sous traitement ARV avec un bon contrôle immuno-virologique, la prophylaxie de la toxoplasmose peut être arrêtée.

Tableau 12. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2013, Etats-Unis 116	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV	Oui	Prise en charge des infections opportunistes des enfants et adolescents infectés par le VIH	Oui	Oui	R : oui V : oui

Tableau 13. Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2013, Etats-Unis 116	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV	<ul style="list-style-type: none"> - La chimioprophylaxie est très efficace pour prévenir la PCP. La prophylaxie est recommandée pour tous les enfants infectés par le VIH âgés de ≥ 6 ans dont le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm³ ou dont le % de CD4 est inférieur à 15 %, pour les enfants âgés de 1 à < 6 ans dont le nombre de CD4 est inférieur à 500 cellules/mm³ ou dont le pourcentage de CD4 est inférieur à 15 %, et pour tous les nourrissons infectés par le VIH âgés de < 12 mois, quel que soit le nombre ou le pourcentage de CD4 (AII). - Les nourrissons infectés par le VIH doivent recevoir une prophylaxie jusqu'à l'âge d'un an, date à laquelle ils doivent être réévalués sur la base des seuils de numération des CD4 ou de pourcentage spécifiques à l'âge mentionnés ci-dessus (AII). - Le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX ; cotrimoxazole), administré soit trois jours consécutifs par semaine, soit quotidiennement, est le médicament de choix pour la prophylaxie en raison de sa grande efficacité, de sa sécurité relative, de son faible coût et de son large spectre antimicrobien (AI). - D'autres schémas prophylactiques efficaces et sûrs sont disponibles pour les patients incapables de prendre le TMP-SMX. Un deuxième choix serait l'atovaquone (AI) ou la dapsons (BI*). - La pentamidine en aérosol est recommandée pour les enfants qui ne peuvent pas prendre de TMP-SMX, d'atovaquone ou de dapsons et qui sont suffisamment âgés pour utiliser la nébulisation avec un nébuliseur Respigard II® (Marquest ; Englewood, CO) (BI*). - La pentamidine intraveineuse (IV) n'est pas recommandée pour la prophylaxie, sauf si aucune autre option n'est disponible (BII).

- L'arrêt de la prophylaxie de la PCP doit être envisagé pour les enfants infectés

par le VIH lorsque, après avoir reçu une thérapie antirétrovirale combinée pendant ≥ 6 mois, le pourcentage de CD4 est $\geq 15\%$ ou la numération des CD4 est ≥ 200 cellules/mm³ pour les patients âgés de ≥ 6 ans (BII) et le pourcentage de CD4 est $\geq 15\%$ ou la numération des CD4 est ≥ 500 cellules/mm³ pour les patients âgés de 1 à < 6 ans (BII) pendant > 3 mois consécutifs. Par la suite, le pourcentage de CD4 et la numération des CD4 doivent être réévalués au moins tous les 3 mois et la prophylaxie doit être réintroduite si les critères de prophylaxie spécifiques à l'âge sont atteints (BIII).

Proposition de recommandations

- Le cotrimoxazole, administré soit quotidiennement, soit trois jours par semaine, est le médicament de choix pour prévenir la pneumocystose. (Grade A)
- Le cotrimoxazole administré quotidiennement permet également de prévenir la toxoplasmose ainsi que d'autres infections bactériennes.
- Chez le nourrisson VVIH, il est recommandé de donner le cotrimoxazole à partir de l'âge de 4 à 6 semaines et jusqu'à l'âge de 1 an indépendamment du taux de CD4. (Grade A)
- Chez l'enfant de plus de 1 an VVIH, il est recommandé de donner le cotrimoxazole en cas de déficit immunitaire défini par un taux ou un pourcentage de CD4 correspondant à un stade immunologique de niveau 3 de la classification du CDC (cf. Annexe 3). (Grade A) La remontée des CD4 au-dessus des seuils définissant le stade immunologique de niveau 3 de la classification du CDC (cf. Annexe 3) associée à une CV indétectable depuis plus de 6 mois permet un arrêt de la prophylaxie contre la pneumocystose. (Grade B)
- En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'atovaquone est l'alternative de première intention. (Grade A)
- La pentamidine en aérosol peut être utilisée en alternative mais ne prévient pas la toxoplasmose. (Grade B)

9. Quelles sont les stratégies de dépistage et les modalités de traitement du VHB et du VHC chez l'enfant et l'adolescent VIH ?

Les co-infections par le virus de l'hépatite C (VHC) et/ou le virus de l'hépatite B (VHB) doivent être systématiquement recherchées chez l'enfant ou l'adolescent VIH 116.

9.1. Co-infection VIH-VHC

La transmission materno-fœtale du VHC, voie principale de transmission à l'enfant, est accrue en cas de co-infection maternelle par le VIH. Cependant, l'utilisation des multithérapies ARV pendant la grossesse atténue ce risque. Les quelques publications sur la co-infection VIH-VHC chez l'enfant ne montrent pas de sévérité accrue de l'une ou l'autre infection pendant la période pédiatrique. Cependant, le fait d'avoir une co-infection VHC diminue la vitesse de remontée des CD4 lors de la mise sous traitement ARV120.

Comme pour le VIH, le diagnostic sérologique de la transmission materno-fœtale du VHC n'est possible qu'après l'âge de 18 mois et, comme pour l'adulte, l'infection par le VHC n'est parfois décelable que par la détection de l'ARN VHC, alors que la sérologie est négative. Dans les recommandations de l'IDSA, il est proposé chez l'enfant de mère séropositive pour le VHC de faire une PCR ARN VHC à 2 mois mais de ne pas la répéter tout de suite du fait de l'absence de traitement possible avant 3 ans et de la possible guérison spontanée durant les premières années de vie 121. Il a été montré que le taux de guérison spontanée du VHC au cours des 2-3 premières années de vie dans le contexte d'une co-infection VIH était inférieur au taux observé chez l'enfant mono-infecté par le VHC122,123. Deux PCR ARN VHC avant l'âge de 18 mois sont nécessaires pour le diagnostic définitif de l'infection par le VHC116.

Chez l'enfant mono-infecté par le VHC, la maladie hépatique progresse moins vite que chez l'adulte et l'évolution vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire est rare. Une méta-analyse semble montrer que l'évolution vers la cirrhose est plus fréquente en cas de co-infection VIH 122,123. Il est donc recommandé de suivre l'enfant de manière non invasive (examen clinique, bilan biologique régulier). En cas d'apparition de signes biologiques ou cliniques d'insuffisance hépatocellulaire, il est justifié de réaliser une échographie et un fibroscan et/ou une biopsie hépatique.

De plus en plus de données sont disponibles concernant l'utilisation des molécules anti-VHC chez l'enfant qui semblent être efficaces et bien tolérées. Il est donc recommandé de traiter les enfants ayant une hépatite C chronique compliquée ou non de cirrhose à partir de l'âge de 3 ans 116,121. Parmi les molécules approuvées par la FDA en pédiatrie (glecaprévir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir et ledipasvir/sofosbuvir), seule l'association sofosbuvir/velpatasvir a une AMM à partir de 3 ans en France.

Les recommandations américaines précisent qu'une biopsie du foie est recommandée pour déterminer le stade de la maladie avant de décider d'initier un traitement pour l'infection chronique par le VHC de génotype 1. Cependant, certains spécialistes traitent les enfants infectés par les génotypes 2 ou 3 du VHC sans procéder à une biopsie du foie¹¹⁶.

En cas de cirrhose, un dosage d'alpha-fœtoprotéine doit être réalisé et répété tous les 6 mois. Une endoscopie à la recherche de varices œsophagiennes devra aussi être réalisée et être répétée tous les 3 ans ^{116,121}.

9.2. Co-infection VIH-VHB

La transmission du VHB par voie materno-fœtale est prévenue en France par la réalisation d'une sérovaccination du nouveau-né dès la naissance¹¹⁶. Le peu d'enfants co-infectés VIH-VHB sont donc des enfants nés à l'étranger chez qui le dépistage se fait grâce au dosage de l'Ag HBs quel que soit l'âge ¹¹⁶.

En cas de co-infection VIH-VHB, les recommandations américaines préconisent un traitement en cas de preuve d'une répllication virale continue du VHB (PCR ADN >10 000-100 000 UI/mL pendant >6 mois) et une élévation persistante des taux de transaminases sériques (au moins deux fois la limite supérieure de la normale pendant >6 mois), ou en cas de preuve d'hépatite chronique à la biopsie hépatique ¹¹⁶.

Le traitement ARV devra être actif sur les 2 virus. Un traitement contenant de la 3TC est recommandé mais ne doit pas être utilisé seul. Son association avec le TDF ou TAF est recommandée ¹¹⁶.

Tableau 14. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2013, Etats-Unis ¹¹⁶	Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV	Oui	Prise en charge des infections opportunistes des enfants et adolescents infectés par le VIH	Oui	Oui	R : oui V : oui

Tableau 15. Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p>Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2013, Etats-Unis 116</p>	<p>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV</p>	<p>Hépatite C</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) doit être effectué chez tout enfant dont la mère est connue pour être infectée (AIII). Tous les adultes et adolescents infectés par le VIH doivent avoir un test de dépistage de l'infection par le VHC (AIII). - Deux PCR ARN VHC avant l'âge de 18 mois sont nécessaires pour le diagnostic définitif de l'infection par le VHC (BIII). - Chez l'enfant âgé de plus de 18 mois : Dépister par un test de détection des anticorps anti-VHC et confirmer l'infection virale active par une PCR ARN VHC (AIII). - Le traitement doit être envisagé pour tous les enfants co-infectés par le VIH et le VHC âgés de ≥3 ans qui ne présentent pas de contre-indications au traitement (BIII). - Une biopsie du foie pour déterminer le stade de la maladie est recommandée avant de décider d'initier un traitement pour l'infection chronique par le VHC de génotype 1 (BIII). Cependant, certains spécialistes traitent les enfants infectés par les génotypes 2 ou 3 du VHC sans procéder à une biopsie du foie (BIII). - Le traitement des enfants infectés par le VHC, quel que soit leur statut sérologique, doit comprendre une polythérapie à base d'interféron alfa (IFN-α) et de ribavirine (AI). La durée du traitement pour les enfants co-infectés par le VIH et le VHC doit être de 48 semaines, quel que soit le génotype du VHC (BIII). - La ribavirine et la didanosine ne doivent pas être utilisées ensemble (AIII). - Dans la mesure du possible, la ribavirine et la zidovudine ne doivent pas être administrées simultanément car elles sont toutes deux associées à l'anémie (BII*). - Le traitement par IFN-α est contre-indiqué chez les enfants présentant une maladie hépatique décompensée, des cytopénies importantes, une insuffisance rénale, des troubles cardiaques ou neuropsychiatriques graves et une maladie auto-immune non liée au VHC (AII*). - L'utilisation de l'érythropoïétine peut être utilisée pour gérer l'anémie cliniquement significative pendant le traitement du VHC (AIII). <p>Hépatite B :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous les nourrissons nés de femmes porteuses de l'AgHBs, y compris les femmes co-infectées par le VIH, doivent recevoir une sérovaccination VHB dans les 12 heures suivant la naissance, une deuxième dose de vaccin contre l'hépatite B à l'âge de 1 à 2 mois, et une troisième dose à l'âge de 6 mois

(AI).

- Les nourrissons, les enfants et les adolescents infectés par le VIH doivent avoir un test de dépistage de l'Ag HBs dès que possible après le diagnostic du VIH (AII).
- Les indications de traitement du VHB chez les enfants VVIH sont les mêmes que chez les enfants mono- infectés par le VHB :

- Preuve d'une réplication virale continue du VHB (PCR ADN VHB > 10 000-100 000 UI/ml pendant >6 mois) et élévation persistante des taux de transaminases sériques (au moins deux fois la limite supérieure de la normale pendant >6 mois), ou

- Preuve d'hépatite chronique à la biopsie hépatique (BII).

- Les options thérapeutiques pour les enfants co-infectés par le VIH et le VHB répondant aux critères de traitement du VHB et recevant déjà un traitement ARV contenant de la lamivudine ou de l'emtricitabine sont : un traitement standard par IFN- α (BIII), ou adéfovir si l'enfant peut recevoir des doses pour adultes (BIII), ou l'utilisation du ténofovir (avec maintien de la lamivudine ou de l'emtricitabine) dans le schéma thérapeutique chez les enfants âgés de ≥ 2 ans (BIII).

- Les enfants co-infectés par le VIH et le VHB ne doivent pas recevoir de lamivudine ou d'emtricitabine pour le traitement du VHB chronique, à moins qu'ils ne soient accompagnés d'autres médicaments anti-VIH dans le cadre d'un traitement antirétroviral (CIII).

- Pour les enfants co-infectés par le VIH et le VHB qui ont besoin d'un traitement contre les deux infections, un schéma thérapeutique comprenant la lamivudine (ou l'emtricitabine) est recommandé (BIII).

- Pour les enfants âgés de ≥ 2 ans co-infectés par le VIH et le VHB qui ont besoin d'un traitement pour le VIH mais pas pour le VHB ou d'un traitement pour les deux infections, un schéma thérapeutique comprenant du ténofovir et un nucléoside anti-VHB (soit la lamivudine, soit l'emtricitabine) peut être envisagé (BIII).

- La lamivudine et l'emtricitabine doivent être considérées comme interchangeables pour le traitement de l'hépatite B chronique et non comme additives (BIII).

- Le traitement par la lamivudine ou d'autres médicaments anti-VHB ayant une activité anti-VIH doit être poursuivi indéfiniment chez les enfants présentant une co-infection VIH/VHB, même en cas de séroconversion de l'AgHBe (CIII).

Proposition de recommandations

- Une co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et/ou le virus de l'hépatite B (VHB) doit être systématiquement recherchée lors du bilan initial chez l'enfant ou l'adolescent VVIH. (Grade A)
- Avant l'âge de 18 mois, les nourrissons VVIH nés de mères co-infectées par le VHC doivent avoir un dépistage par PCR. Deux PCR ARN du VHC négatives réalisées à partir de l'âge de 3 mois dont une au-delà de 12 mois permettent d'exclure le diagnostic d'infection à VHC. Deux PCR ARN du VHC positives avant l'âge de 18 mois permettent de confirmer le diagnostic d'infection VHC. Après l'âge de 18 mois, le dépistage est réalisé par la sérologie VHC. Si celle-ci est positive, la PCR permet de différencier une infection active d'une hépatite C spontanément guérie. (AE)
- En cas de co-infection VIH-VHC chez l'enfant, le statut d'hépatite C chronique devra être confirmé (PCR ARN VHC positive plus de 6 mois) et un traitement devra être entrepris quel que soit le stade de la maladie à partir de l'âge de 3 ans. Le suivi sera adapté au stade de la maladie hépatique. (AE)
- En cas de co-infection maternelle VIH-VHB, une sérovaccination anti-VHB devra être réalisée à la naissance (<12 h), suivie de rappels vaccinaux à 1 mois, 2 mois chez les prématurés de moins de 32 semaines et/ou de poids inférieur à 2 kg et à 6 mois. Un contrôle de la sérologie VHB (Ag HBs et Ac anti-HBs) sera réalisé à 18 mois. (Grade A)
- Le diagnostic d'infection à VHB chez l'enfant repose sur la recherche de l'Ag HBs quel que soit l'âge.
- En cas de co-infection VIH-VHB chez l'enfant ou l'adolescent, le traitement ARV devra obligatoirement être actif sur les 2 virus à l'initiation et/ou lors des éventuelles adaptations de traitement ARV. La 3TC ne doit pas être utilisée seule mais seulement en association avec le TDF ou le TAF. (Grade B)

10. Quelle stratégie de dépistage et/ou prévention des cancers proposer chez l'enfant et l'adolescent VVIH ?

Plusieurs études issues de registres ou cohortes ont évalué l'incidence des différents types de cancer chez l'enfant VVIH. Ce risque est environ 10 fois supérieur à celui de l'enfant d'âge égal non infecté. Il est lié au déficit immunitaire induit par la perte progressive des lymphocytes T CD4 mais aussi à l'inflammation chronique induite par le virus et aux interactions complexes avec les virus oncogéniques comme EBV, HHV8 ou HPV. Les principaux cancers liés au VIH chez l'enfant sont les lymphomes (non-hodgkiniens principalement) et la maladie de Kaposi¹²⁴, particulièrement en Afrique.

Depuis la mise sous multithérapies ARV efficaces, l'incidence de ces cancers a considérablement diminué¹²⁵ et il a été montré récemment dans une étude menée chez des enfants d'Afrique sub-Saharienne, un rôle majeur de la mise en route précoce du traitement dans la diminution du risque de survenue d'un cancer lié au VIH ¹²⁴.

Les cancers du col de l'utérus liés à l'HPV peuvent survenir chez l'adolescente et peuvent être prévenus par la vaccination (Cf question 8) et par la réalisation régulière de frottis. Une consultation gynécologique doit être proposée dès le début de l'activité sexuelle.

En cas de survenue d'un cancer, les protocoles établis pour les enfants non infectés par le VIH sont en règle générale appliqués dans leur intégralité sans chercher à en réduire la durée ou l'intensité et en maintenant et/ou adaptant la multithérapie ARV. La prise en charge de ces enfants doit être réalisée dans les services spécialisés.

Tableau 16 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population Intervention / Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<p>Haq H et al. Cancers 2021 123</p> <p>Afrique sub-saharienne</p>	Étude cas-témoin	<p>Enfants de 0 à 18 ans entre 2004 et 2014 dans 5 centres de 4 pays d'Afrique subsaharienne.</p> <p>Les cas incidents de cancer et de VIH ont été appariés en fréquence à des témoins séropositifs et sans cancer.</p>	<p>Déterminer l'incidence et les facteurs de risque de cancer chez les enfants vivant avec le VIH</p>	<p>La densité d'incidence ajustée de tous les cancers, du sarcome de Kaposi et du lymphome était respectivement de 47,6, 36,6 et 8,94 pour 100 000 personnes-années.</p> <p>L'administration tardive d'un traitement antirétroviral après l'âge de 2 ans était associée au cancer (OR = 2,71, IC à 95 % 1,51, 4,89), même après ajustement en fonction du stade clinique de l'OMS au moment de la prise en charge du VIH (OR = 2,85, IC à 95 % 1,57, 5,13).</p> <p>Le RR de cancer associé à une diminution sévère des CD4 était de 6,19 (p = 0,0002), 2,33 (p = 0,0042) et 1,77 (p = 0,0305) à 1, 5 et 10 ans de traitement antirétroviral, respectivement.</p>	<p>Niveau de preuve faible</p> <p>Étude cas/témoins</p>
<p>Simard et al. Cancer Epidemiology Prev. Biomark 2012 125</p>	Étude de cohorte prospective	<p>Cohorte de l'étude américaine HIV/AIDS Cancer Match Study :</p> <p>Enfants ayant eu diagnostic de sida entre 0 et 14 ans, entre 1980 et 2007, suivis jusqu'à 10 ans ; N = 5 850). Translated with DeepL</p>	<p>Comparaison de l'incidence de cancer chez les enfants VVIH par rapport à la population générale.</p> <p>Évaluation des changements dans l'incidence du cancer entre l'ère pré-HAART (1980-1995) et l'ère HAART (1996-2007).</p>	<p>Observation de 106 cancers avec des risques significativement élevés pour les deux principaux cancers définissant le SIDA : sarcome de Kaposi [KS ; N = 20, SIR = 1 694 ; intervalle de confiance (IC) à 95 %, 986-2 712 et SIR = 1 146 ; IC à 95 %, 236-3 349] pendant les périodes pré-HAART et HAART, respectivement, et lymphome non hodgkinien (LNH ; N = 64,</p>	<p>Niveau de preuve intermédiaire</p> <p>Étude comparative non randomisée bien menée</p>

SIR = 338 ; IC à 95 %, 242-458 et SIR = 116 ; IC à 95 %, 74-175).

L'incidence de ces deux cancers a diminué de 87 % et de 60 %, respectivement, au cours de l'ère HAART (P < 0,05).

Proposition de recommandations

- Les principaux cancers liés au VIH chez l'enfant sont les lymphomes (non-hodgkiniens principalement) et la maladie de Kaposi. Il n'est pas recommandé de surveillance particulière en dehors de l'examen clinique habituel à chaque consultation afin de dépister ces cancers. (AE).
- La mise en route précoce du traitement ARV permet de diminuer considérablement l'incidence de ces cancers. (Grade B)
- La survenue d'un cancer du foie devra être dépistée chez les enfants VVIH ayant une infection chronique par le VHB et/ou une cirrhose. Une échographie hépatique est préconisée pour le dépistage du carcinome hépato-cellulaire tous les 6 mois. Le dosage de l'alpha-FP peut être associé à l'échographie hépatique tous les 6 mois mais il n'est actuellement pas recommandé de façon systématique par la HAS.
- Les cancers HPV induits survenant à l'âge adulte peuvent être prévenus par la vaccination dans l'enfance, idéalement avant le début de l'activité sexuelle. (Grade A). La vaccination anti-HPV est recommandée pour tous les adolescents (filles et garçons) entre 11 et 14 ans. (Grade A). En l'absence de données d'immunogénicité du schéma en 2 doses chez les adolescents VVIH, un schéma en 3 doses M0, M2 et M6 est recommandé. (AE)
- Une consultation gynécologique est recommandé chez l'adolescente VVIH, même avant le début de l'activité sexuelle. (Grade A)

11. Quelles sont les particularités de la prise en charge psychologique et sociale de l'enfant et de l'adolescent VVIH ?

Le plus souvent les enfants mènent une vie normale, leur qualité de vie n'étant que rarement entravée par des limitations physiques ou des atteintes neurosensorielles. En revanche, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique, surtout du fait de l'importance de la stigmatisation sociale. La perspective qu'elle soit révélée en dehors du cercle de la famille et la crainte de se faire rejeter sont des sources d'angoisses importantes pour l'enfant comme pour ses parents. Ces enfants ont souvent eu un parcours de vie marqué par des traumatismes précoces (décès, maladie d'un ou deux parents, abandon, adoption intrafamiliale, changement de pays/lieux de vie à des âges différents...). L'adaptation notamment scolaire des jeunes arrivant d'Afrique subsaharienne est également un enjeu. Cependant, les résultats scolaires des enfants VVIH sont globalement similaires à ceux de la population générale. Les secrets de famille s'ajoutent au secret sur la maladie. La non-connaissance du diagnostic ou sa révélation tardive à l'adolescence sont des difficultés justifiant un accompagnement pluridisciplinaire soutenu, par les équipes hospitalières mais aussi par des associations dédiées. Dans ce contexte, il est aussi primordial d'accompagner les parents dans le but de les aider à surmonter l'annonce de la séropositivité de leur enfant et plus tard la difficulté/l'impossibilité de certains à parler de la maladie avec leurs enfants. L'objectif est alors d'aider le ou les parent(s) VVIH à se construire en tant que parent responsable 50.

Contrairement aux adultes qui ont acquis l'infection plus tardivement, les enfants et adolescents nés avec le VIH doivent se construire avec cette « identité ». Certains peuvent recourir au clivage avec déni de la maladie et non-observance du traitement ou adopter des conduites d'évitement, s'isolant socialement. Le secret et la stigmatisation autour du VIH peuvent les conduire à différer ou renoncer à des projets affectifs ou de parcours professionnels 50.

L'incidence des troubles psychologiques est très variable selon les enfants, néanmoins les problématiques de santé mentale (l'anxiété, la dépression, l'agitation, les troubles de l'attention et de la personnalité) sont plus fréquentes qu'en population générale. La qualité et la sécurité apportées par le milieu familial jouent un rôle considérable dans l'équilibre psychique des enfants et seront étayées par le suivi en consultation. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisir dans les associations spécialisées pour les enfants ou adolescents séropositifs atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille. En cas de difficulté, il est important d'associer une prise en charge pluridisciplinaire psychologique, sociale et associative au suivi médical de l'enfant 50.

11.1. L'annonce de la séropositivité à l'enfant

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

un consensus pour privilégier une information précoce et graduelle, adaptée à la maturité et aux questionnements de l'enfant. Les parents et le médecin sont les interlocuteurs privilégiés de cette annonce, même si d'autres professionnels (psychologue, infirmière...), toujours avec l'accord des parents, pourront en reparler avec l'enfant pour apprécier la compréhension et l'impact de ce qui lui a été dit.

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

À l'âge de 11 ou 12 ans, l'enfant atteint le stade de la pensée formelle : connaître le nom de sa maladie et les éléments de son histoire qui s'y rapportent devient un besoin indispensable pour se structurer et achever de se construire, mais aussi pour mieux comprendre les enjeux de la bonne prise du traitement. Les notions de séropositivité et de SIDA peuvent être clairement évoquées en les distinguant bien et en mettant en avant le rôle protecteur des médicaments. Nommer la maladie est l'étape cruciale et incontournable de l'annonce qui doit être achevée avant l'entrée dans la puberté et l'adolescence. C'est à travers son expérience subjective que l'enfant peut progressivement s'approprier l'information et l'intégrer.

L'annonce n'est jamais acquise une fois pour toutes : si les parents et le médecin sont soulagés de s'être acquittés d'une mission difficile, ils devront nécessairement la reformuler au cours de l'évolution de l'enfant/adolescent et de ses questions 50.

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

Il n'existe aucune obligation ou nécessité d'informer les membres d'une structure d'accueil de la pathologie, puisqu'il n'existe pas de mesure particulière à prendre ni pour l'enfant ni pour son entourage, à l'exception de séjours (classes vertes, colonies) imposant l'administration d'un traitement sous la responsabilité d'un tiers adulte.

Le droit au secret doit être respecté : une information ne peut être donnée qu'avec l'accord des parents ou du responsable légal et en accord avec l'enfant s'il est informé et en âge de décider ; cette recommandation s'applique aussi au médecin scolaire (circulaire no 92-194 du 29 juin 1992 J. Lang). La personne en charge de l'administration ou supervision du traitement n'est pas tenue de partager l'information avec la hiérarchie ou d'autres membres de l'équipe.

Les frères et sœurs non infectés peuvent aussi être exposés à des difficultés psychologiques. Ils ne sont souvent pas au courant ou tardivement informés de la pathologie VIH concernant un ou plusieurs membres de leur famille 50.

11.3. La transition

Ce passage est complexe. Il implique la rupture du lien privilégié que l'adolescent et ses parents entretiennent avec le pédiatre, souvent depuis le début de leur prise en charge, voire la naissance de l'enfant, même s'il s'inscrit dans le processus inévitable de la sortie de l'adolescence vers l'âge adulte. Cette période de la vie est délicate, acquisition progressive des diverses autonomies, choix d'études, changements de lieux de vie, modification de la couverture sociale, absence fréquente de médecin traitant contribuent au risque que le suivi médical soit interrompu à cette occasion, surtout

lorsque l'encadrement familial ou institutionnel est en échec. L'arrêt du suivi et du traitement peut mettre le jeune adulte en situation de risque vital, le retour dans le circuit médical ne se faisant souvent qu'à l'occasion d'une complication grave. Ce risque vital peut justifier parfois le maintien d'un suivi prolongé en pédiatrie ; il n'y a pas sur le plan institutionnel de limite d'âge pour le suivi en consultation pédiatrique pour des patients pris en charge depuis l'enfance pour une pathologie chronique. La confrontation aux services d'adultes peut être difficile et doit être anticipée et préparée.

Il faut selon le contexte local réfléchir aux meilleures modalités d'accompagnement spécifiques à cette transition (espaces dédiés aux adolescents, consultations conjointes, médiateurs, HDJ ou infirmières de transition...). La continuité des soins peut parfois être facilitée par la désignation par le jeune d'un adulte référent de l'entourage (éducateur, autre membre de la famille...) ce d'autant plus que la structure familiale a été repérée comme étant déficiente. Dans tous les cas, la mise en place d'un lien fort entre les équipes de pédiatrie et d'adultes (rôle des médecins eux-mêmes, rôle de réseau des COREVIH) est primordial. Plus qu'une question d'âge, le passage dans un service d'adulte doit prendre sens pour l'adolescent et se faire à l'occasion d'une étape symbolique (fin du cycle scolaire, majorité, déménagement, vie de couple, entrée dans la vie active...). L'étayage psychologique de cette phase délicate doit être maintenu. Par ailleurs, il est préférable de transférer le jeune en service adulte lorsqu'il est en situation stable sur le plan immuno-virologique, ou bien le plus tôt possible après le début d'un échec virologique ; ceci afin d'éviter l'accumulation de mutations de résistance, rendant complexe la tâche du médecin d'adulte 50.

La préparation à ce passage implique :

- pour le pédiatre, d'anticiper et de préparer l'adolescent à ce passage, de choisir le médecin d'adultes en concertation avec lui et, le cas échéant avec ses parents. Dans la mesure du possible, le médecin choisi doit être différent de celui de ses parents.
- pour le médecin d'adultes, d'être disponible et accueillant, de relancer l'adolescent si le rendez-vous prévu n'a pas eu lieu, de ne pas s'inquiéter du mutisme fréquemment rencontré lors des premiers entretiens et de laisser s'instaurer la relation, enfin de ne pas hésiter à questionner l'adolescent sur son histoire personnelle et à refaire le point sur ses connaissances.

Dans tous les cas il faut assurer la communication des éléments importants de l'histoire personnelle et médicale au médecin reprenant le suivi, et s'assurer que celui-ci s'est bien établi 50.

11.4. Sexualité, quelles spécificités ?

11.4.1. Sexualité et prévention chez les jeunes nés avec le VIH

Certains adolescents retardent le début de leur vie sexuelle parce qu'ils ne souhaitent pas révéler leur séropositivité et craignent de contaminer leur partenaire. Malgré tout, une fragilité psychologique peut être associée à des conduites à risque, notamment à des rapports non protégés couplée à une moins bonne observance. En revanche lorsque les adolescents sont bien informés et soutenus, ils adoptent des conduites plus sûres. Le bénéfice d'un traitement ARV efficace sur la diminution du risque de transmission sexuelle (U=U) doit être évoqué avec l'adolescent, de même que l'absence d'impact sur la fertilité et sur leur capacité de procréation le moment voulu. Il est important d'aborder les questions de sexualité et de prévention, notamment la contraception, la conduite à tenir en cas d'oubli ou de

rupture de préservatif, l'existence de la prophylaxie post-exposition (TPE) mais aussi de la PrEP et de les aider dans la façon de divulguer leur statut au partenaire. La consultation gynécologique, outre l'abord des questions de sexualité et de prévention, facilite la parole de l'adolescente à propos de son apparence physique et de ce qui la gêne dans son corps. Elle peut également aider à la transition entre la prise en charge pédiatrique et le passage en secteur adulte 50.

11.4.2. Les adolescents infectés par voie sexuelle

La transmission par voie sexuelle est depuis quelques années le principal mode de contamination des adolescents nouvellement diagnostiqués. Pour les garçons, il s'agit le plus souvent d'une contamination homosexuelle. Deux tiers des filles sont originaires d'Afrique subsaharienne. Chez les filles, la grossesse représente une circonstance fréquente du diagnostic de séropositivité. Filles et garçons sont asymptomatiques dans trois quarts des cas. Plusieurs facteurs sont associés à l'infection : les antécédents d'abus sexuels et de violences physiques chez les filles, un environnement familial instable et une déficience parentale. La question de la prostitution peut se poser aussi. L'usage de drogues prédispose à des rapports non protégés et à haut risque. Un accueil spécifique sera identifié, dans la mesure du possible, accompagné d'un environnement psychologique et social adapté afin de permettre une prise en compte du traumatisme de l'annonce de la séropositivité VIH 50.

Devant toute découverte de séropositivité VIH chez un adolescent il convient de rechercher des circonstances anamnestiques, sociales, familiales ou comportementales, psycho-pathologiques ou psychiatriques susceptibles d'avoir favorisé la contamination. La mise en place d'un suivi régulier est difficile dans ce contexte. Comme pour tout PVVIH, le traitement ARV doit être initié sans délai, quel que soit le stade clinique ; le soutien à l'observance doit être particulièrement organisé dans ce contexte. Au-delà de 18 ans il est préférable de débiter un suivi en service adulte. En deçà, il est important de prendre en compte l'avis du jeune patient, son degré de maturité, le contexte de l'infection et de son diagnostic et le soutien familial. Se pose souvent la question de l'information des parents chez les mineurs non émancipés. Dans les cas où le refus par le jeune de ce partage d'information aux parents serait susceptible de compromettre une prise en charge urgente, le médecin peut prodiguer ses soins sans les informer, après avoir consigné dans le dossier les éléments de cette décision et demandé que le jeune soit accompagné par une personne de plus de 18 ans de son choix (loi du 4 mars 2002) 50.

Quel que soit le lieu du suivi, il est très important d'assurer le dépistage et le suivi de l'ensemble des IST (papillomavirus, chlamydiae, gonococcie, syphilis, herpès). Une consultation et un suivi gynécologique incluant les besoins contraceptifs des jeunes filles sont indispensables. S'agissant des garçons, les données de l'examen clinique peuvent conduire à demander une consultation spécialisée « IST ». Dans les deux cas, la question de la prévention de la transmission au partenaire devra être abordée notamment en termes d'usage du préservatif et de prophylaxie pré ou post-exposition pour les partenaires. Par ailleurs, le médecin devra aborder les sujets de la procréation et des mesures permettant la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH 50.

Proposition de recommandations

- L'annonce du diagnostic à l'enfant est basée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel. Il est souhaitable que l'information complète soit achevée avant la fin de la puberté. (AE)
- Le droit au secret doit être respecté : une information ne peut être donnée qu'avec l'accord des parents ou du responsable légal et en accord avec l'enfant s'il est informé et en âge de décider ; cette recommandation s'applique aussi au médecin scolaire. (AE)
- Il est recommandé qu'aucune information concernant le statut sérologique de l'enfant ne soit inscrite dans son carnet de santé pour préserver la confidentialité. (AE)
- Il n'existe aucune obligation ou nécessité d'informer les membres d'une structure d'accueil de la pathologie de l'enfant, puisqu'il n'existe pas de mesure particulière à prendre ni pour l'enfant ni pour son entourage, à l'exception de séjours (classes vertes, colonies) imposant l'administration d'un traitement sous la responsabilité d'un tiers adulte. La personne en charge de l'administration ou supervision du traitement n'est pas tenue de partager l'information avec la hiérarchie ou d'autres membres de l'équipe. (AE)
- L'adolescence est presque toujours une période difficile, pour l'appropriation du diagnostic et de ses implications et pour l'observance thérapeutique. Il faut donc reprendre régulièrement avec l'adolescent les informations concernant le traitement et la maladie ainsi que les questions sur la sexualité, les moyens de prévention de la transmission sexuelle (dont le traitement ARV) et la procréation. (Grade A)
- Il est important d'aborder les questions de sexualité et de prévention, notamment la contraception, la conduite à tenir en cas d'oubli ou de rupture de préservatif, l'existence de la prophylaxie pré et post-exposition, et d'aider les adolescents dans la façon de divulguer leur statut au partenaire. (Grade A)
- Le bénéfice d'un traitement antirétroviral efficace sur la négativation du risque de transmission sexuelle (« U=U ») doit être expliqué à l'adolescent, de même que l'absence d'impact sur la fertilité et la capacité de procréation le moment voulu. (Grade A)
- La mise en place d'un accompagnement psychologique et social permet de soutenir (AE) :
 - les familles, lors du diagnostic de l'enfant qui peut s'associer au diagnostic d'autres membres de la famille, pour accompagner l'observance thérapeutique de l'enfant, et au cours du processus d'annonce du diagnostic à l'enfant/l'adolescent,
 - les enfants, en les aidant à s'approprier la maladie et son traitement,
 - les adolescents, en les accompagnant dans leur construction identitaire.
- La transition entre prise en charge pédiatrique et adulte expose au risque d'une interruption du suivi et du traitement pouvant mettre le jeune adulte en situation de risque vital. Ceci peut justifier parfois le maintien d'un suivi prolongé en pédiatrie jusqu'à ce que les conditions de transition soient favorables. (AE)
- Une bonne coordination est nécessaire entre les structures pédiatriques et adultes pour la transition en proposant à cet effet au moins une des modalités d'accompagnement spécifiques à cette transition (espaces dédiés aux adolescents,

consultations conjointes, médiateurs, infirmières de transition...) et le maintien d'un suivi à long terme des adultes VVIH depuis l'enfance. (AE)

- Il est recommandé d'être très attentif au suivi des jeunes contaminés sexuellement qui constituent une population vulnérable et chez qui le risque de rupture de suivi est très important. (AE)

12. Méthode de travail

Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Le CNS et l'ANRS/MIE ont sollicité l'HAS, pour la rédaction de recommandations de bonne pratique dans le cadre d'un processus de labellisation par la HAS des recommandations émises. Le CNS et l'ANRS/MIE sont promoteurs du projet et ont désigné un coordinateur et des chargés de projet pour la rédaction de ces RBP. Les travaux ont été accompagnés par la HAS et confiés à un chef de projet de la HAS.

Coordination du projet

Les RBP sur ce sujet ont suivi la méthodologie de la HAS. Ainsi le déroulement de la RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, s'est fait sous la responsabilité d'un coordinateur du CNS et de l'ANRS/MIE, chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet de la HAS a été chargé de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature.

Le coordinateur du CNS et de l'ANRS/MIE et le chef de projet de la HAS ont veillé à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permet d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel a été constitué par le CNS et l'ANRS/MIE. Il comprenait les membres suivants :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Le coordinateur du groupe de travail a été désignée par le CNS et l'ANRS/MIE pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Des chargés de projet ont été également désignés par le CNS et l'ANRS/MIE pour identifier, sélectionner, analyser la littérature, et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; Ils ont également rédigé les recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

Comme demandé dans la méthodologie de la HAS :

La rédaction de l'argumentaire scientifique a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire a été systématique, hiérarchisée et structurée, avec l'aide d'un documentaliste de la HAS. Le coordinateur, et les chargés de projet ont participé à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par le documentaliste de la HAS. Celle-ci a été effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis a été effectuée par les chargés de projet, le coordinateur en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature a permis de préciser le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se sont réunis à 3 reprises, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigées par la chargée de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, le groupe de lecture a comporté 10 professionnels et représentants de patients et d'utilisateurs du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il a été consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et a donné un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture ont donné aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui a modifié l'argumentaire et rédigé la version finale des recommandations, au cours des 2 réunions de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C ou AE selon l'échelle proposée par la HAS.

Validation par le Collège de la HAS

La RBP a été soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, le CNS et l'ANRS/MIE et la HAS mettent en ligne sur leurs sites () et (www.has-sante.fr) les 2 fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : www.has-sante.fr.

Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI).

Les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site DPI-Santé : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Table des annexes

Annexe 1. Posologie et présentation des antirétroviraux chez l'enfant et l'adolescent	85
Annexe 2. Avantages et inconvénients des différents traitements anti rétroviraux chez l'enfant et l'adolescent	96
Annexe 3. Classification de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant	103

Annexe 1. Posologie et présentation des antirétroviraux chez l'enfant et l'adolescent

Molécules	Formes galéniques disponibles	Âge minimal AMM	Posologies selon l'AMM
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)			
Abacavir (ABC)	solution buvable 20 mg/ml cp 300 mg	3 mois	<i>En solution buvable</i> <1 an : 8 mg/kg x2/j >1 an: 8 mg/kg x2/j ou 16 mg/kg x 1/j (max. 600 mg/j) <i>En comprimés (en 1 à 2 prises par jour):</i> 14 - <20 kg : 1cp/j 20-25 kg : 1cp et demi/j >25 kg : 2cp/j
Emtricitabine (FTC)	solution buvable 10 mg/ml gél. 200 mg	4 mois	<i>En solution buvable :</i> 6 mg/kg x1/j (max. 240 mg/j) <i>En gélules :</i> Poids >33 kg : 1 gél/j Bioéquivalence gél/sol.buvable = 200 mg/240 mg
Lamivudine (3TC)	solution buvable 10 mg/ml cp 150, 300 mg	3 mois	<i>En solution buvable :</i> >3 mois et <25 kg : 5 mg/kg x2/j (max. 150 mg x2/j) 1,2 <i>En comprimés :</i> 14-20 kg : ½ cp à 150 mg x2/j 21-25 kg : ½ cp à 150 mg matin et 1 cp à 150 mg soir >25 kg : 1 cp à 150 mg x2/jour
Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	Granulés 33 mg de TDF /cuillère-mesure	2 ans	<i>En granulés : 6,5 mg/kg de ténofovir disoproxil x1/j, soit :</i> 10-12 kg : 65 mg = 2 cuillères/j 12-14 kg : 82 mg = 2.5 cuillères/j

	<p>cp contenant 123, 163, 204, 245 mg de TDF (soit respectivement 150,200, 250 et 300 mg de TDF)</p> <p>(possibilité d'administration des cp après délitement dans de l'eau, du jus d'orange ou du jus de raisin)</p>		<p>14-17 kg : 98 mg = 3 cuillères/j</p> <p>17-19 kg : 114 mg = 3.5 cuillères/j</p> <p>19-22 kg : 131 mg = 4 cuillères/j</p> <p>22-24 kg : 147 mg = 4.5 cuillères/j</p> <p>24-27 kg : 163 mg = 5 cuillères/j</p> <p>27-29 kg : 180 mg = 5.5 cuillères/j</p> <p>29-32 kg : 196 mg = 6 cuillères/j</p> <p>32-34 kg : 212 mg = 6.5 cuillères/j</p> <p>34-35 kg : 229 mg = 7 cuillères/j</p> <p>>35 kg : 245 mg = 7.5 cuillères/j</p> <p>En comprimés (à partir de 6 ans) :</p> <p>A prendre avec de la nourriture</p> <p>17 à <22 kg : 1 cp de 123 mg/j</p> <p>22 à <28 kg : 1 cp de 163 mg/j</p> <p>28 à <35 kg : 1 cp de 204 mg/j</p> <p>>35 kg : 1 cp de 245 mg/j</p>
<p>Zidovudine (ZDV)</p>	<p>solution buvable 10 mg/ml</p> <p>gél 100, 250 mg</p>	<p>Naissance</p>	<p>En solution buvable :</p> <p>4-8 kg : 12 mg/kg x2/j</p> <p>9-29 kg: 9 mg/kg x2/j (max.250- 300 mg x2/j)</p> <p>En gélules :</p> <p>8-13 kg : 1 gél. 100 mg x2/j</p> <p>14-21 kg : 1 gél. 100 mg matin + 2 gél. 100 mg soir</p> <p>22-29 kg : 2 gél. 100 mg x2/j</p> <p>>30 kg : 1 gél 250 mgx2/j</p>

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

2 Posologies de 3TC proposées chez le nourrisson (Bouazza N et al. Antimicrob Agents Chemother 2011): âge < 8 semaines : 4 mg/kg/j, âge 8-16 semaines : 5 mg/kg/j, âge 16-25 semaines : 6 mg/kg/j

Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI) combinés			
Abacavir + lamivudine (ABC/3TC)	cp 600/300 mg	≥25 kg	1 cp/j
Tenofovir + emtricitabine (TDF/FTC)	cp 245mg/200mg	12 ans et ≥35 kg	1 cp/j
Zidovudine + lamivudine (ZDV/3TC)	cp 300/150 mg	≥14 kg	14-21 kg : ½ cp x2/j 21-30 kg : ½ cp matin et 1 cp soir >30 kg : 1 cp x2/j
Abacavir + lamivudine + zidovudine (ABC/3TC/ZDV)	cp 300/150/300 mg	18 ans	1 cp x2/j avec ou sans nourriture

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)			
Doravirine (DOR)	cp 100mg	12 ans et >35 kg	1 cp/j
Efavirenz (EFV)	cp 600mg	12 ans et >40 kg	Posologie à administrer en dose quotidienne unique : 1 cp de 600 mg/j

Etravirine (ETV)	cp 25, 100, 200 mg (possibilité d'administration des cp après dispersion dans un verre d'eau)	2 ans et >10 kg	10-20 kg: 100 mg x2/j 20-25 kg: 125 mg x2/j 25-30 kg: 150 mg x2/j >30 kg: 200 mg x2/j
Nevirapine (NVP)	solution buvable 10 mg/ml cp 200 mg cp LP400mg	Solution buvable : SC >0,08m ² Cp LP : à partir de 3 ans	En solution buvable En fonction de la SC : Dose recommandée : 150 mg/m² x 1/j pendant 2 semaines puis 150 mg/m² x 2/j 0,08-0,25 m² : 2,5 ml/j 0,25-0,42 m² : 5 ml/j 0,42-0,58 m² : 7,5 ml/j 0,58-0,75 m² : 10 ml/j 0,75-0,92 m² : 12,5 ml/j 0,92-1,08 m² : 15 ml/j 1,08-1,25 m² : 17,5ml/j 1,25 m² et + : 20 ml/j En fonction du poids³ Dose recommandée : <8 ans : 4 mg/kg x 1/j pendant 2 semaines puis 7 mg/kg x 2/j >8 ans : 4 mg/kg x 1/j pendant 2 semaines puis 4 mg/kg x 2/j En comprimés à libération prolongée à utiliser de préférence chez les patients de plus de 50 kg ou dont la SC est >1,25m² Posologie : 200 mg x 1/j pendant 14 jours puis 400 mgx1/j
Rilpivirine (RPV)	cp 25mg	12 ans	1 cp/j

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

*Poids 3 – 6 kg : 75 mg x2/j

*Poids 6 – 10 kg : 100 mg x2/j

Inhibiteurs de l'intégrase (INI) (hors formes combinées)		
Dolutegravir (DTG)	cp dispersible 5 mg, cp pelliculés à 50 mg Les cp dispersibles doivent être dilués dans de l'eau (5 ml pour 1 à 3 cp et 10 ml pour 4 à 6 cp) et administrés dans les 30 minutes suivant la dilution	4 semaines et >3 kg <i>Enfant sans résistance aux INI</i> 3 <6 kg : 5 mg x 1/j (1 cp dispersible x1/j) 6 <10 kg : -si <6 mois 10 mg x1/j (2 cp dispersibles x1/j) ou 5 mg x2/j (1 cp dispersible x 2/j) -si ≥6 mois 15 mg x1/j (3 cp dispersibles x1/j) ou 10 mg x2/j (2 cp dispersibles x2/j) 10 <14 kg : 20 mg x1/j (4 cp dispersibles x1/j) ou 10 mg x2/j (2 cp dispersibles x2/j) 14 <20 kg : 25 mg x1/j (5 cp dispersibles x1/j) ou 15 mg x2/j (3 cp dispersibles x2/j) >20 kg : 50 mg x1/j (1 cp pelliculé x1/j) - possibilité d'administrer 30 mg de DTG en cp dispersibles (6 cp dispersibles x1/j) ou 15 mg x2 /j (3 cp dispersibles x 2/j) <i>Enfant avec résistance confirmée ou suspectée aux INI si âge >6 ans</i> 30 <40 kg : 30 mg x2/j (6 cp dispersibles x2/j) ≥ 40 kg : 50 mg x2/j (cp pelliculé)

Raltégravir (RAL)	<p><i>granulés pour suspension buvable sachets de 100 mg (diluer la totalité du sachet dans 10 ml d'eau -> concentration finale de la solution buvable de 10 mg/ml)</i></p> <p><i>cp à croquer (sécables) 25, 100 mg</i></p> <p><i>cp pelliculé 400, 600 mg</i></p>	<p><i>4 semaines et ≥3 kg</i></p>	<p><i>En granulés pour suspension buvable :</i></p> <p><i>3 - <4 kg : 2,5 ml (25 mg) x2/j</i></p> <p><i>4 - <6 kg : 3 ml (30 mg) x2/j</i></p> <p><i>6 - <8 kg : 4 ml (40 mg) x2/j</i></p> <p><i>8 - <11 kg : 6 ml (60 mg) x2/j</i></p> <p><i>11 - <14 kg : 8 ml (80 mg) x2/j</i></p> <p><i>14 - <20 kg : 10 ml (100 mg) x2/j</i></p> <p><i>En comprimés à croquer :</i></p> <p><i>11 - <14 kg : 75 mg x2/j</i></p> <p><i>14 - <20 kg: 100 mg x2/j</i></p> <p><i>20 - <25 kg: 150 mg x2/j</i></p> <p><i>En comprimés pelliculés</i></p> <p><i>≥25 kg : 1 cp de 400 mg x2/j</i></p> <p><i>Attention ! Il n'existe pas de bioéquivalence de dose entre les granulés pour suspension buvable, les comprimés à croquer et les comprimés pelliculés.</i></p>
------------------------------	--	-----------------------------------	---

Inhibiteurs de protease (IP)			
Atazanavir (ATV)	<p><i>gél 150, 200, 300 mg</i></p>	<p><i>6 ans et >15 kg</i></p>	<p><i>15-35 kg: 200 mg x1/j (+ RTV 100 mg x1/j) 4</i></p> <p><i>≥35 kg: 300 mg x1/j (+ RTV 100 mg x1/j) 4</i></p>

<p>Darunavir (DRV)</p>	<p>suspension buvable 100 mg/ml cp 75, 150, 400, 600, 800 mg</p>	<p>3 ans et ≥15 kg</p>	<p>Patient naïf d'antirétroviraux :</p> <p>En suspension buvable :</p> <p>15-30 kg : 6 ml x1/j (+ RTV 100 mg x1/j)</p> <p>30-40 kg : 6,8 ml x1/j (+ RTV 100 mg x1/j)</p> <p>≥40 kg : 8 ml x1/j (+ RTV 100 mg x1/j)</p> <p>En comprimés :</p> <p>15-30 kg : 600 mg x1/j (+ RTV 100 mg x1/j)</p> <p>30-40 kg : 675 mg x1/j (+ RTV 100 mg x1/j)</p> <p>≥ 40 kg : 800 mg x1/j (+ RTV 100 mg x1/j)</p> <p>Patient prétraité par des ARV (possibilité d'administration en 1 prise /j (si absence de mutation de résistance au DRV))</p> <p>En suspension buvable :</p> <p>15-30 kg : 3,8 ml x2/j (+ RTV 50 mg 5 x2/j) ou 6 ml x1/j (+RTV 100 mg x1/j)</p> <p>30-40 kg : 4,6ml x2/j (+ RTV 60 mg5 x2/j) ou 6,8 ml x1/j (+RTV 100 mg x1/j)</p> <p>≥ 40 kg : 6 ml x2/j (+ RTV 100 mg x2/j) ou 8 ml x1/j (+RTV 100 mg x1/j)</p> <p>En comprimés :</p> <p>15-30 kg : 375 mg x2/j (+ RTV 50 mg5 x2/j) ou 600 mg x1/j (+RTV r 100 mg x1/j)</p> <p>30-40 kg : 450 mg x2/j (+ RTV 60 mg5 x2/j) ou 675 mg x1/j (+RTV 100 mg x1/j)</p> <p>≥ 40 kg : 600 mg x2/j (+ RTV 100 mg x2/j) ou 800 mg x1/j (+ RTV 100 mg x1/j)</p>
<p>Lopinavir/ ritonavir (LPV/r)</p>	<p>solution buvable 80 mg lopinavir+ 20 mg ritonavir/ml cp 100/25mg, 200/50mg (à ingérer intacts)</p>	<p>14 jours Et 42 SA</p>	<p>En sol. buvable 6, 7 :</p> <p>14 j-6 mois : 300/75 mg/m² LPV/r x 2/j</p> <p>>6 mois - <18 ans : 230/57,5 mg/m² LPV/r x2/j (max. 400 mg x2/j)</p> <p>Pour la FDA, 230/57,5 mg/m² chez l'enfant naïf et 300/75 mg/m² x 2/j chez l'enfant prétraité</p> <p>Si co-administration avec EFV ou NVP, augmenter à 300/75 mg/m² de LPV x2/j</p> <p>En comprimés⁷ :</p>

			<p>SC = 0,5-0,8 m² : 200/50 mg x2/j</p> <p>SC = 0,8-1,2m² : 300/75 mg x2/j</p> <p>SC = 1,2-1,4 m² : 400/100 mg x2/j</p> <p>SC ≥ 1.4m² (ou poids ≥ 40 kg) : 500/125 mg x2/j</p>
Ritonavir (RTV)	<p><i>Poudre pour suspension buvable sachets de 100 mg à mettre en suspension dans 9,4 ml de liquide ou (en cas d'administration de 100mg/prise) mélanger la totalité du sachet sur une petite quantité d'aliment semi-liquide.</i></p> <p><i>cp 100 mg (à ingérer intacts)</i></p>	2 ans	A n'utiliser qu'en « booster » des autres IP

4 Possibilité, dans certaines circonstances particulières, d'administrer l'ATV sans « boost » de RTV. Cependant, cela entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'ATV, avec un risque de baisse d'efficacité du traitement ARV. Lorsque l'ATV est prescrit sans co-administration de RTV, il convient d'augmenter d'emblée la posologie quotidienne et d'effectuer impérativement une surveillance rapprochée du dosage plasmatique. Par ailleurs, l'ATV sans « boost » de RTV ne doit pas être prescrit en cas de co-administration de ténofovir (risque de diminuer les concentrations plasmatiques d'ATV).

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

6 Posologies de LPV (contre-indiqué chez le prématuré) proposées pour les enfants de poids ≤10kg (Urien S et al, Br J Clin Pharmacol 2011): poids 2 – 6kg : 80 mg x2/j, poids 6-10kg : 120 mg x2/j

7 Equivalence des posologies de LPV en mg/m² et mg/kg :

Poids < 15kg : 230 mg/m² ≈ 12 mg/kg et 300 mg/m² ≈ 13mg/kg

Poids ≥ 15kg et < 40kg, 230 mg/m² ≈10 mg/kg et 300 mg/m² ≈ 11 mg/kg

Inhibiteurs de fusion			
Enfuvirtide	90 mg/ml (injections sous-cutanées)	6 ans	2 mg/kg x2/j
Antagonistes du corécepteur CCR5			
Maraviroc (MVC)	cp 25, 75, 150, 300 mg solution buvable 20 mg/ml	2 ans	<p>Si traitement concomitant avec des médicaments puissants inhibiteurs du CYP3A (avec ou sans inducteur du CYP3A) :</p> <p>10 - <20 kg : 50 mg x 2/j 20 - <30 kg : 75 mg x2/j 30 - <40 kg : 100 mg x 2/j >40 kg : 150 mg x2/j</p> <p>Si traitement concomitant avec des médicaments qui ne sont ni de puissants inhibiteurs ni de puissants inducteurs du CYP3A :</p> <p><30 kg : Pas de données A partir de 30 kg : 300 mg x 2/j</p> <p>Si traitement concomitant avec des médicaments inducteurs du CYP3A (sans inhibiteur puissant du CYP3A) :</p> <p>Traitement non recommandé chez les enfants en l'absence de données (dose adulte : 600 mg x 2/j)</p>

Associations combinées de plusieurs antirétroviraux de classes thérapeutiques différentes			
Bictégravir + emtricitabine + ténofovir alafénamide (BIC/FTC/TAF)	cp 50/200/25 mg	>25 kg	≥25 kg : 50/200/25 mg x1/j
	cp 30/120/15 mg	>2 ans et 14 kg à <25 kg	14 à <25 kg : 30/120/15 mg x1/j A prendre avec ou sans nourriture
Dolutégravir + abacavir + lamivudine (DTG/ABC/3TC)	cp dispersible 5/60/30 mg	6 kg à <25kg	6 kg à <10 kg : 15 mg/180 mg/90 mg soit 3 cps 1 x/j 10 kg à <40 kg : 20 mg/240 mg/120 mg soit 4 cps 1 x/j

	Les cp dispersibles doivent être dilués dans 20 ml d'eau et administrés dans les 30 minutes suivant la dilution (avec ou sans nourriture) cp 50/600/300 mg	≥25 kg	14 kg à <20 kg : 25 mg/300 mg/150 mg soit 5 cps 1 x/j 20 kg à <25 kg : 30 mg/360 mg/180 mg soit 6 cps 1 x/j 1 cp/j avec ou sans nourriture
Dolutégravir + lamivudine (DTG/3TC)	cp 50/300 mg	12 ans et >40 kg	1 cp/j avec ou sans nourriture
Dolutégravir + rilpivirine (DTG/RPV)	cp 50/25 mg	18 ans	1 cp/j au cours d'un repas
Doravirine + lamivudine + tenofovir disoproxil (DOR/3TC/TDF)	cp 100/300/245 mg	12 ans et >35 kg	1cp/j avec ou sans nourriture
Efavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF)	cp 600/200/245 mg	18 ans	1 cp/j au coucher
Elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir disoproxil (EVG/c/FTC/TDF)	cp 150/150/200/245 mg	12 ans et ≥35 kg	1 cp/j avec de la nourriture
Elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir alafénamide (EVG/c/FTC/TAF)	cp 150/150/200/10 mg	6 ans et ≥25 kg	1 cp/j avec de la nourriture

Rilpivirine + emtricitabine + ténofovir alafénamide (RPV/FTC/TAF)	cp 25/200/25 mg	12 ans et ≥35 kg	1 cp/j avec de la nourriture
Rilpivirine + emtricitabine + ténofovir disoproxil (RPV/FTC/TDF)	cp 25/200/245 mg	18 ans	1 cp/j avec de la nourriture

Antirétroviraux injectables d'action prolongée			
Rilpivirine suspension injectable à libération prolongée (RPV-LP)	cp 25 mg suspension injectable LP 900mg (3 ml)	18 ans	<p>Schéma d'administration :</p> <p>Avant l'initiation, il est conseillé de prendre RPV et CAB sous forme de comprimés par voie orale pendant au moins 28 jours afin d'évaluer la tolérance à la RPV et au CAB. La RPV doit être prise avec un repas.</p> <p>Le dernier jour du traitement oral, la dose initiale recommandée est d'une injection intramusculaire de 600 mg (3 ml) de CAB-LP injectable associée à une injection intramusculaire de 900 mg (3 ml) de RPV-LP injectable. Un mois plus tard, une 2e injection intramusculaire de CAB-LP injectable 600 mg (3 ml) doit être associée à une 2e injection intramusculaire de RPV-LP injectable de 900 mg (3 ml). Ensuite, la dose recommandée pour les injections d'entretien est une injection intramusculaire tous les 2 mois. Les injections de CAB-LP et de RPV-LP injectable doivent être administré en deux sites d'injection distinct des muscles fessiers lors de la même visite. Les patients peuvent recevoir les injections jusqu'à 7 jours avant ou 7 jours après la date prévue de l'injection.</p>
+ Cabotégravir suspension injectable à libération prolongée (CAB-LP)	cp 30 mg suspension injectable LP 600 mg (3 ml)		

Annexe 2. Avantages et inconvénients des différents traitements anti rétroviraux chez l'enfant et l'adolescent

Classe	Agent	Avantages	Inconvénients	Formules commercialisées et âge et/ou poids AMM
INTI	ABC (+ 3TC ou FTC)	<ul style="list-style-type: none"> - Bon goût du sirop - Peut être donné avec de la nourriture - Données rassurantes de l'ABC chez le nourrisson de moins de 1 mois 	Risque d'hypersensibilité à l'ABC : réaliser typage HLA-B*5701 avant d'initier le traitement	<p>ABC → 3 mois 3TC → 3 mois FTC → 4 mois</p> <p>Formes combinées :</p> <p>ABC/3TC → >25 kg</p> <p>ABC/3TC/DTG → ≥14 kg</p> <p>ABC/3TC/ZDV → 18 ans</p>
INTI	TAF+ FTC	<ul style="list-style-type: none"> - Une prise par jour - Cp de petite taille - Risque plus faible de toxicité rénale et osseuse avec le TAF qu'avec le TDF chez les adultes 	<ul style="list-style-type: none"> - Données limitées sur la sécurité et l'efficacité de cette association chez l'enfant - Augmentation des taux de lipides 	<p>Formes combinées :</p> <p>TAF/FTC/EVG/c → 6 ans et >25 kg</p> <p>TAF/FTC/RPV → 12 ans et >35 kg</p> <p>BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg → ≥25 kg 30/120/15 mg</p>

				→ >2 ans et 14 kg à <25 kg
INTI	TDF (+ 3TC ou FTC)	<ul style="list-style-type: none"> - Une prise par jour - Risque plus faible de toxicité mitochondriale qu'avec les autres INTI - Peut être donné avec de la nourriture - Existe sous forme de comprimés à concentration réduite et de poudre orale pour une utilisation chez les jeunes enfants 	<ul style="list-style-type: none"> - Expérience pédiatrique limitée - Mauvais goût de la forme granulée du TDF - Toxicité osseuse et rénale potentielle - Interactions médicamenteuses avec d'autres agents ARV, notamment ATV non boosté 	<p>TDF → 2 ans 3TC → 3 mois FTC → 4 mois</p> <p>Formes combinées : TDF/FTC → 12 ans et >35 kg</p> <p>TDF/3TC/DOR → >12 ans et >35 kg</p> <p>TDF/FTC/EVG/c → >12 ans et >35 kg</p>
INTI	ZDV (+ 3TC ou FTC) (+ 3TC + ABC)	<ul style="list-style-type: none"> - Grande expérience en pédiatrie - Des coformulations de ZDV et de 3TC sont disponibles pour les enfants pesant ≥30 kg - Bon goût du sirop - Peut être donné avec de la nourriture - ZDV = seule molécule disponible par voie IV - Bon passage neuroméningé 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de toxicité médullaire et de lipoatrophie avec ZDV - En association avec l'ABC : Risque d'hypersensibilité à l'ABC : réaliser typage HLA-B*5701 avant d'initier le traitement - Puissance virologique insuffisante de la combinaison ABC+3TC+ZDV 	<p>ZDV → naissance 3TC → 3 mois FTC → 4 mois</p> <p>Formes combinées ZDV/3TC → >14kg</p> <p>ABC/3TC/ZDV → 18 ans</p>

INI	Tous	<ul style="list-style-type: none"> - Peu d'interactions médicamenteuses - Bien tolérés - Haute barrière de résistance du VIH pour les INI de 2e génération (BIC et DTG) 	<ul style="list-style-type: none"> - Gain possible de poids chez les adultes (notamment femmes afro-américaines) 	
	BIC	<ul style="list-style-type: none"> - Une seule prise par jour - Peut être administré avec et sans nourriture - Nouveau dosage de cp le rendant utilisable à partir de 14 kg 	<ul style="list-style-type: none"> - Non recommandé si insuffisance hépatique sévère ou DFG <30 ml/mn/1,73m² (hors hémodialyse) - Pas de co-administration possible avec rifampicine - Pas de données publiées chez les < 6 ans 	Formes combinées : BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg → ≥25 kg 30/120/15 mg → > 2 ans et 14 kg à <25 kg
	DTG	<ul style="list-style-type: none"> - Une seule prise par jour - Peut être administré avec de la nourriture - Disponible en cp orodispersibles à 5/60/30 mg 	<ul style="list-style-type: none"> - Interaction avec EFV, rifampicine : 2 prises par jour - Troubles du sommeil - Taille du cp combiné de ABC+3TC+DTG à 50/600/300 mg 	DTG → >4 semaines et >3kg Formes combinées : ABC/3TC/DTG → > 6 kg 3TC/DTG → > 12 ans et >40kg RPV/DTG → >18 ans
	EVG	<ul style="list-style-type: none"> - Une prise par jour 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible barrière de résistance génétique du VIH pour l'EVG par rapport aux INI de 2e génération - Interactions médicamenteuses multiples liées au booster par cobicistat 	Formes combinées : TDF/FTC/EVG/c → > 12 ans et >35 kg TAF/FTC/EVG/c → >6 ans et >25 kg

	RAL	<ul style="list-style-type: none"> - Peut être administré avec de la nourriture - Existence de galéniques adaptées à l'enfant (granulés, cp à croquer) - Possible d'écraser les cp et de les mixer avec différents liquides - Une prise par jour possible (patients > 40kg naïfs de traitement ou virologiquement contrôlés) 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible barrière de résistance génétique du VIH pour le RAL par rapport aux INI de 2e génération - Risque rare d'allergie systémique et d'hépatite - Préparation compliquée de la formulation granules - Deux prises par jour 	<p>RAL</p> <p>→ 4 semaines et >3 kg</p>
INNTI	Tous les INNTI	<ul style="list-style-type: none"> - Longue demi-vie - Faible risque de problèmes métaboliques - Nombre de cp plus faible qu'avec les IP : utilisation plus facile et observance meilleure 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible barrière de résistance du VIH - Résistances croisées entre EFV et NVP - Effets secondaires rares mais pouvant être graves (éruptions cutanées avec Stevens-Johnson possibles, toxicité hépatique). Avec tous mais NVP ++ mais pas chez les nouveau-nés. - Interactions médicamenteuses multiples 	
INNTI	DOR	-Une prise par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Données d'efficacité et de tolérance limitées chez l'adolescent 	<p>DOR</p> <p>→ >12 ans et >35 kg</p> <p>Formes combinées : TDF/3TC/DOR</p> <p>→ >12 ans et >35 kg</p>
INNTI	EFV	- Une prise par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Effets neuropsychiatriques (dosage recommandé ++) - Rash possible 	<p>EFV</p> <p>→ 12 ans et > 40 kg</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - Peut être donné avec de la nourriture (éviter les repas riches en graisses) - Ouverture possible des capsules pour mélanger à un repas 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de suspension buvable - Très grande variabilité chez les < 3 ans avec clairance augmentée - Pas de données chez les moins de 3 mois 	Formes combinées : TDF/FTC/EFV → 18 ans
INNTI	ETV	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilité d'administration des cp après dispersion dans un verre d'eau 	<ul style="list-style-type: none"> - Deux prises par jour - Absence de données chez l'enfant naïf de traitement 	ETV → 2 ans et >10 kg
INNTI	NVP	<ul style="list-style-type: none"> - Suspension buvable disponible - Peut être donné avec de la nourriture - Une prise par jour 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de résistance si échec virologique lors de son utilisation en prophylaxie de la transmission mère-enfant - Effets secondaires plus fréquents qu'avec les autres INNTI (rash, toxicité hépatique) - Deux prises par jour si SC < 0,58m² 	NVP → Suspension buvable : SC >0,08 m ² → Cp LP : >3 ans
INNTI	RPV	<ul style="list-style-type: none"> - Une prise par jour - Petite taille des comprimés de forme combinée 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas utiliser si CV > 5 log₁₀ copies/mL - Doit être pris au cours d'un repas consistant (> 500kcal) 	RPV → 12 ans Formes combinées TAF/FTC/RPV → 12 ans et >35 kg RPV/DTG → 18 ans
IP	Tous les IPs	<ul style="list-style-type: none"> - Multiples mutations pour aboutir à une résistance de classe - Efficacité clinique, virologique et immunologique bien démontrée 	<ul style="list-style-type: none"> - Complications métaboliques : dyslipidémie, lipodystrophie, insulino-résistance - Interactions médicamenteuses multiples liées au booster - Nombre de cp à prendre plus élevé qu'avec les régimes à base d'INI ou d'INNTI 	

			<ul style="list-style-type: none"> - Mauvaise palatabilité des préparations liquides, ce qui peut affecter l'adhérence - La plupart des IP nécessitent un boost, ce qui entraîne des interactions médicamenteuses associées 	
IP	ATV +/- RTV	<ul style="list-style-type: none"> - Une prise par jour - Une formulation en poudre est disponible. - L'ATV a moins d'effet sur les taux de TG et de cholestérol total que les autres IP (mais le renforcement du RTV peut être associé à des élévations de ces paramètres). 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de formulation liquide - Doit être administré avec de la nourriture - L'hyperbilirubinémie indirecte est fréquente, mais asymptomatique. - L'ictère scléral peut être pénible pour le patient, ce qui peut affecter l'observance. - Doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des défauts préexistants du système de conduction (peut prolonger l'intervalle PR de l'ECG). - Risque de lithiases urinaires -Le RTV est associé à un grand nombre d'interactions médicamenteuses. 	<p>ATV → 6 ans et >15 kg</p> <p>RTV → 2 ans</p>
IP	DRV + RTV	<ul style="list-style-type: none"> - Peut être utilisé une fois par jour chez les enfants âgés de ≥ 12 ans - Une formulation liquide est disponible. - Nécessite d'être boosté 	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de cp à prendre élevé avec les formulations actuelles -Doit être administré avec de la nourriture - Doit être boosté pour atteindre des concentrations plasmatiques adéquates - Contient une fraction sulfamide. Le potentiel de sensibilité croisée entre le DRV et d'autres médicaments de la classe des sulfamides est inconnu. - Le RTV est associé à un grand nombre d'interactions médicamenteuses. - Peut être utilisé en une fois par jour uniquement en l'absence de certaines mutations de résistance associées aux IP 	<p>DRV → 3 ans et >15 kg</p> <p>RTV → 2 ans</p>

IP

LPV/r

- Le LPV est disponible uniquement coformulé avec le RTV dans des formulations liquides et en comprimés.

- Les comprimés peuvent être administrés sans égard à la nourriture, mais ils peuvent être mieux tolérés lorsqu'ils sont pris avec un repas ou une collation.

- Mauvais goût de la formulation liquide (goût amer).

- La formulation liquide doit être administrée avec de la nourriture.

- Le RTV est associé à un grand nombre d'interactions médicamenteuses.

- Ne doit pas être administré aux nouveau-nés avant un âge post-menstruel de 42 semaines (la durée entre le premier jour des dernières menstruations de la mère et la naissance, plus le temps écoulé après la naissance) et un âge post-natal \geq 14 jours

- Risque d'allongement de l'espace PR et QT

LPV/r

→ 14 jours et >42 SA

Annexe 3. Classification de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant

A : Classification clinique

- Catégorie N : Asymptomatique.
- Catégorie A : Symptômes mineurs : lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL et/ou bronchiques récidivantes.
- Catégorie B : Symptômes modérés (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, leïomyosarcome.
- Catégorie C : Symptômes sévères : infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie.

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

		CD4 selon l'âge		
		<12 mois	1-5 ans	6-12 ans
1	Pas de déficit immunitaire Pourcentage (%)			
	Valeur absolue (cellules/ μ L)	≥ 34 ≥ 1500	≥ 30 ≥ 1000	≥ 26 ≥ 500
2	Déficit immunitaire modéré Pourcentage (%)	26-33	22-29	14-25
	Valeur absolue (cellules/ μ L)	750-1499	500-999	200-499
3	Déficit immunitaire sévère Pourcentage (%)	<26	<22	<14
	Valeur absolue (cellules/μL)	<750	<500	<200

Sources :

Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection¹².

Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. MMWR 2014;63(No. RR-3):1-10127.

Références bibliographiques

- Le rapport Morlat 2017 a servi de base pour toutes les références jusqu'en 2017 inclus et la recherche bibliographique a porté sur les références du 1 janvier 2017 au 31 décembre 2022 (28 références avant 2017 ont tout de même été citées dont 18 n'avaient pas été citées dans le rapport Morlat)
- 900 références ont été identifiées par la recherche bibliographique dans les bases de données PubMed, Cochrane et autres sources
- 810 références ont été exclues : populations non représentatives, interventions non adaptées au contexte français, critères d'évaluation non pertinents, qualité méthodologique jugée trop faible
- 90 références (dont le rapport Morlat) ont été incluses et analysées (dont 5 en commun avec la section grossesse)
- 9 références rajoutées du 1 janvier au 31 décembre 2023

Au total, 116 références concernant les antirétroviraux depuis le précédent rapport.

1. Sibiude, J. et al. Update of Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission in France: Zero Transmission for 5482 Mothers on Continuous Antiretroviral Therapy From Conception and With Undetectable Viral Load at Delivery. *Clin. Infect. Dis.* 76, e590–e598 (2022).
2. Pichon, P., Cazein, F., Dollfus, C. & Lot, F. New cases of HIV among children diagnosed in France, 2010-2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/article/decouvertes-d-infection-a-vih-chez-les-enfants-en-france-2010-2021> (2022).
3. Warszawski, J. et al. Long-Term Nonprogression of HIV Infection in Children: Evaluation of the ANRS Prospective French Pediatric Cohort. *Clin. Infect. Dis.* 45, 785–794 (2007).
4. Ananworanich, J. et al. Reduced markers of HIV persistence and restricted HIV-specific immune responses after early antiretroviral therapy in children. *AIDS* 28, 1015–1020 (2014).
5. Veldsman, K. A. et al. HIV-1 DNA decay is faster in children who initiate ART shortly after birth than later. *J. Int. AIDS Soc.* 22, e25368 (2019).
6. Veldsman, K. A. et al. Viral suppression is associated with HIV-antibody level and HIV-1 DNA detectability in early treated children at 2 years of age. *AIDS* 35, 1247–1252 (2021).
7. Violari, A. et al. A child with perinatal HIV infection and long-term sustained virological control following antiretroviral treatment cessation. *Nat. Commun.* 10, 412 (2019).
8. Frange, P. et al. HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early antiretroviral therapy in a perinatally infected teenager enrolled in the French ANRS EPF-CO10 paediatric cohort: a case report. *The Lancet HIV* 3, e49–e54 (2016).
9. Gaur, A. H. et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single-arm, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet Child Adolesc. Heal.* 5, 642–651 (2021).
10. Judd, A. et al. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. *HIV Medicine* 18, 171–180 (2017).
11. Chandrasekaran, P. et al. Long-term virological outcome in children receiving first-line antiretroviral therapy. *AIDS Res. Ther.* 15, 23 (2018).
12. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. (2023).
13. World Health Organization. Updated Recommendations on HIV Prevention, Infant Diagnosis, Antiretroviral Initiation and Monitoring. (2021).
14. World Health Organization. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach. (2021).
15. PENTA. Penta/EACS HIV Treatment Guidelines. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/> (2023).
16. Chan, M. K. et al. Predictors of faster virological suppression in early treated infants with perinatal HIV from Europe and Thailand. *AIDS Publish Ahead of Print*, NA; (2019).
17. Shiao, S. et al. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS* 31, 355–364 (2017).
18. Rinaldi, S. et al. Impact of Early Antiretroviral Therapy Initiation on HIV-Specific CD4 and CD8 T Cell Function in Perinatally Infected Children. *J. Immunol.* 204, 540–549 (2020).
19. Foster, C. et al. The CARMA Study: Early Infant Antiretroviral Therapy—Timing Impacts on Total HIV-1 DNA Quantitation 12 Years Later. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 10, p1aa071- (2020).
20. Kuhn, L. et al. Age at antiretroviral therapy initiation and cell-associated HIV-1 DNA levels in HIV-1-infected children. *PLoS ONE* 13, e0195514 (2018).
21. Violari, A. et al. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *New Engl. J. Medicine* 359, 2233–2244 (2008).
22. Iyun, V. et al. Earlier Antiretroviral Therapy Initiation and Decreasing Mortality Among HIV-infected Infants Initiating Antiretroviral Therapy Within 3 Months of Age in South Africa, 2006–2017. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 39, 127–133 (2020).
23. Avettand-Fenoel, V. et al. Initiating Antiretroviral Treatment Early in Infancy Has Long-term Benefits on the Human Immunodeficiency Virus Reservoir in Late Childhood and Adolescence. *Clin. Infect. Dis.* 73, e4214–e4222 (2021).

24. Payne, H. et al. Early ART-initiation and longer ART duration reduces HIV-1 proviral DNA levels in children from the CHER trial. *AIDS Res. Ther.* 18, 63 (2021).
25. Garcia-Broncano, P. et al. Early antiretroviral therapy in neonates with HIV-1 infection restricts viral reservoir size and induces a distinct innate immune profile. *Sci. Transl. Med.* 11, (2019).
26. Massanella, M. et al. Continuous Prophylactic Antiretrovirals/Antiretroviral Therapy Since Birth Reduces Seeding and Persistence of the Viral Reservoir in Children Vertically Infected With Human Immunodeficiency Virus. *Clin. Infect. Dis.* 73, 427–438 (2020).
27. Domínguez-Rodríguez, S. et al. Reduced Time to Suppression Among Neonates With HIV Initiating Antiretroviral Therapy Within 7 Days After Birth. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* (1999) 82, 483–490 (2019).
28. Traisathit, P. et al. Impact of antiretroviral treatment on height evolution of HIV infected children. *BMC Pediatr.* 19, 287 (2019).
29. Jantarabjenjakul, W. et al. Low risk of neurodevelopmental impairment among perinatally acquired HIV-infected preschool children who received early antiretroviral treatment in Thailand. *J. Int. AIDS Soc.* 22, e25278 (2019).
30. Azzoni, L. et al. Early ART Results in Greater Immune Reconstitution Benefits in HIV-Infected Infants: Working with Data Missingness in a Longitudinal Dataset. *PLoS ONE* 10, e0145320 (2015).
31. Planchais, C. et al. Early Antiretroviral Therapy Preserves Functional Follicular Helper T and HIV-Specific B Cells in the Gut Mucosa of HIV-1-Infected Individuals. *J. Immunol.* 200, 3519–3529 (2018).
32. Dobe, I. S. et al. Earlier antiretroviral initiation is independently associated with better arterial stiffness in children living with perinatally acquired HIV with sustained viral suppression in Mozambique. *South. Afr. J. HIV Med.* 22, 1282 (2021).
33. Tarancón-Diez, L. et al. Early antiretroviral therapy initiation effect on metabolic profile in vertically HIV-1-infected children. *J. Antimicrob. Chemother.* 76, 2993–3001 (2021).
34. Schomaker, M. et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int. J. Epidemiology* 46, 453–465 (2016).
35. Simms, V. et al. CD4+ cell count recovery following initiation of HIV antiretroviral therapy in older childhood and adolescence. *AIDS* 32, 1977–1982 (2018).
36. Frange, P. et al. Impact of Early Versus Late Antiretroviral Treatment Initiation on Naive T Lymphocytes in HIV-1-Infected Children and Adolescents – The-ANRS-EP59-CLEAC Study. *Front. Immunol.* 12, 662894 (2021).
37. Haut Conseil de Santé Publique. Infections Tuberculeuses Latentes Détection, Prise En Charge et Surveillance. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=731> (2019).
38. Mandalakas, A. M. et al. Optimizing the Detection of Recent Tuberculosis Infection in Children in a High Tuberculosis–HIV Burden Setting. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 191, 820–830 (2015).
39. Jesson, J. et al. Safety and efficacy of abacavir for treating infants, children, and adolescents living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc. Heal.* 6, 692–704 (2022).
40. Bekker, A. et al. Single Dose Abacavir Pharmacokinetics and Safety in Neonates Exposed to Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin. Infect. Dis.* 72, 2032–2034 (2020).
41. Bekker, A. et al. Abacavir dosing in neonates from birth to 3 months of life: a population pharmacokinetic modelling and simulation study. *Lancet HIV* 9, e24–e31 (2022).
42. Waal, R. de et al. Abacavir safety and effectiveness in young infants with HIV in South African observational cohorts. *Antivir. Ther.* 28, 13596535231168480 (2023).
43. (PENTA), P. E. N. for T. of A. Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 359, 733–740 (2002).
44. Green, H. et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 21, 947–955 (2007).
45. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *Cochrane Cent. Regist. Control. Trials (Cent.)* 2010, (2018).
46. (PENTA), P. E. N. for T. of A. et al. Pharmacokinetic study of once-daily versus twice-daily abacavir and lamivudine in HIV type-1-infected children aged 3–<36 months. *Antivir. Ther.* 15, 297–305 (2009).
47. Bekker, A. et al. Pharmacokinetics and Safety of the Abacavir/Lamivudine/Lopinavir/Ritonavir Fixed-Dose Granule Formulation (4-in-1) in Neonates: PETITE Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* (1999) 89, 324–331 (2021).
48. Rotsaert, A. et al. Acceptability of a new 4-in-1 Abacavir/Lamivudine/Lopinavir/Ritonavir paediatric fixed-dose combination: the caregiver–child dyads’ perspective. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 10, 20499361231159990 (2023).
49. Frange, P., Chaix, M.-L. & Blanche, S. Preserving future therapeutic options : should we limit the lamivudine use in young HIV-1 infected children initiating first-line HAART? *AIDS* 27, 151–154 (2013).
50. Morlat, P. *Prise En Charge Du VIH – Recommandations Du Groupe d’experts.* (2018).
51. Viganò, A. et al. Long-Term Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Vertically HIV-Infected Children, Adolescents and Young Adults. *Clin. Drug Investig.* 31, 407–415 (2011).
52. Shiau, S., Arpad, S. M. & Yin, M. T. Bone Update: Is It Still an Issue Without Tenofovir Disoproxil Fumarate? *Curr. HIV AIDS Reports* 17, 1–5 (2020).
53. Braithwaite, K. et al. Bone outcomes in virally suppressed youth with HIV switching to tenofovir disoproxil fumarate. *South. Afr. J. HIV Medicine* 22, 1243 (2021).
54. Giacomet, V., Maruca, K., Ambrosi, A., Zuccotti, G. V. & Mora, S. A 10-year follow-up of bone mineral density in HIV-infected youths receiving tenofovir disoproxil fumarate. *Int. J. Antimicrob. Agents* 50, 365–370 (2017).
55. Papaleo, A. et al. Increased beta-2 microglobulinuria in human immunodeficiency virus-1-infected children and adolescents treated with tenofovir. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 26, 949–51 (2007).
56. Gupta, S. K. et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS Lond. Engl.* 33, 1455–1465 (2019).
57. Mills, A. et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect. Dis.* 16, 43–52 (2016).
58. Clarke, D. F. et al. Raltegravir (RAL) in Neonates: Dosing, Pharmacokinetics (PK), and Safety in HIV-1-Exposed Neonates at Risk of Infection (IMPAACT P1110). *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 84, 70–77 (2020).
59. Amuge, P. et al. Once-daily dolutegravir-based antiretroviral therapy in infants and children living with HIV from age 4 weeks: results from the below 14 kg cohort in the randomised ODYSSEY trial. *Lancet HIV* 9, e638–e648 (2022).
60. Ruel, T. D. et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of dolutegravir dispersible tablets in infants and children with HIV-1 (IMPAACT P1093): results of an open-label, phase 1–2 trial. *Lancet HIV* 9, e332–e340 (2022).
61. Ruel, T., Farhad, M., Alvero, C. & Acosta, E. P. Twenty-four week safety, tolerability and efficacy of dolutegravir dispersible tablets in children 4 weeks to <6 years old with HIV-1: results from IMPAACT P1093. (2020).
62. Turkova, A. et al. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. *New Engl. J. Medicine* 385, 2531–2543 (2021).

63. Viani, R. M. et al. Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 34, 1207–1213 (2015).
64. Moore, C. L. et al. ODYSSEY clinical trial design: a randomised global study to evaluate the efficacy and safety of dolutegravir-based antiretroviral therapy in HIV-positive children, with nested pharmacokinetic sub-studies to evaluate pragmatic WHO-weight-band based dolutegravir dosing. *BMC Infect. Dis.* 21, 5 (2021).
65. Singh, R. P. et al. Development of Dolutegravir Single-entity and Fixed-dose Combination Formulations for Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 41, 230–237 (2022).
66. Nachman, S. et al. Safety and efficacy at 240 weeks of different raltegravir formulations in children with HIV-1: a phase 1/2 open label, non-randomised, multicentre trial. *Lancet HIV* 5, e715–e722 (2018).
67. Townsend, C. L. et al. Effectiveness and safety of dolutegravir and raltegravir for treating children and adolescents living with HIV: a systematic review. *J. Int. AIDS Soc.* 25, e25970 (2022).
68. Natukunda, E. et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolesc. Heal.* 1, 27–34 (2017).
69. Gaur, A. H. et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV* 3, e561–e568 (2016).
70. Rodriguez, C. A., Choquephalbulkit, K., Liberty, A. & Strehlau, R. Safety, PK, and Efficacy of low dose B/F/TAF in children ≥ 2 years old living with HIV. (2020).
71. Pasipanodya, B. et al. Assessing the adoption of lopinavir/ritonavir oral pellets for HIV-positive children in Zimbabwe. *J. Int. AIDS Soc.* 21, e25214 (2018).
72. Hentig, N. von, Angioni, C. & Königs, C. Determination of lopinavir/ritonavir concentrations in four different oral solutions for the application of antiretroviral therapy in very young, HIV-1-infected children. *South. Afr. J. HIV Medicine* 22, 1222 (2021).
73. Yazbeck, N., Youssef, Y. & Hanna-Wakim, R. A young child with HIV and unsteady gait: A case report. *IDCases* 19, e00643 (2019).
74. Simon, A. et al. Association of Prenatal and Postnatal Exposure to Lopinavir-Ritonavir and Adrenal Dysfunction Among Uninfected Infants of HIV-Infected Mothers. *JAMA* 306, 70–78 (2011).
75. Kandel, S. E. & Lampe, J. N. Inhibition of CYP3A7 DHEA-S Oxidation by Lopinavir and Ritonavir: An Alternative Mechanism for Adrenal Impairment in HIV Antiretroviral-Treated Neonates. *Chem. Res. Toxicol.* 34, 1150–1160 (2021).
76. Sevensky, H. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Atazanavir in HIV-1-Infected Children Treated With Atazanavir Powder and Ritonavir. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 37, e157–e165 (2018).
77. Bastiaans, D. E. T. et al. Pharmacokinetics, Short-term Safety and Efficacy of the Approved Once-daily Darunavir/Ritonavir Dosing Regimen in HIV-infected Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 37, 1008–1010 (2018).
78. Violari, A. et al. The DIANA Study: Continued Access to Darunavir/Ritonavir (DRV/r) and Long-Term Safety Follow-Up in HIV-1-Infected Pediatric Patients Aged 3 to < 18 Years. *Drug Saf.* 44, 439–446 (2021).
79. Cotton, M. F. et al. Safety and Efficacy of Atazanavir Powder and Ritonavir in HIV-1-Infected Infants and Children From 3 Months to <11 Years of Age: The PRINCE-2 Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 37, e149–e156 (2018).
80. Saint-Lary, L. et al. Effectiveness and Safety of Atazanavir Use for the Treatment of Children and Adolescents Living With HIV: A Systematic Review. *Front. Pediatr.* 10, 913105 (2022).
81. Frange, P., Avettand-Fenoël, V. & Blanche, S. Poor palatability of the new ritonavir formulation is a major obstacle to adherence to treatment in young children. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 1435–1437 (2018).
82. Cressey, T. R. et al. Pharmacokinetics of Unboosted Atazanavir in Treatment-experienced HIV-infected Children, Adolescents and Young Adults. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 35, 1333–1335 (2016).
83. Chawana, T. D. et al. Brief Report: Ritonavir Concentrations in Hair Predict Virologic Outcomes in HIV-Infected Adolescents With Virologic Failure on Atazanavir-Based or Ritonavir-Based Second-Line Treatment. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 88, 181–185 (2021).
84. Hammond, C. K., Eley, B., Ing, N. & Wilmshurst, J. M. Neuropsychiatric and Neurocognitive Manifestations in HIV-Infected Children Treated With Efavirenz in South Africa—A Retrospective Case Series. *Front. Neurol.* 10, 742 (2019).
85. Wijer, L. V. de et al. Neuropsychiatric symptoms in Tanzanian HIV-infected children receiving long-term efavirenz treatment: a multicentre, cross-sectional, observational study. *Lancet HIV* 6, e250–e258 (2019).
86. Lombaard, J. et al. Phase 2 Open-Label Study of Long-Term Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of Rilpivirine in Antiretroviral-Naïve Adolescents Living with HIV-1. *Antimicrob. Agents Chemother.* 66, e00916-21 (2021).
87. Phongsamart, W. et al. Switching efavirenz to rilpivirine in virologically suppressed adolescents with HIV: a multi-centre 48-week efficacy and safety study in Thailand. *J. Int. AIDS Soc.* 25, e25862 (2022).
88. (EPPICC), E. P. and P. I. C. C. et al. Outcomes of etravirine-based antiretroviral treatment in treatment-experienced children and adolescents living with HIV in Europe and Thailand. *Antivir. Ther.* 27, 13596535221092182 (2022).
89. MacBrayne, C. E. et al. Etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected children 1 year to less than 6 years of age. *AIDS Lond. Engl.* 35, 1413–1421 (2021).
90. Melvin, A. J. et al. Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Doravirine and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed-Dose Combination Tablets in Adolescents Living With HIV: Week 24 Results From IMPAACT 2014. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 92, 153–161 (2023).
91. Giaquinto, C. et al. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Maraviroc in Treatment-experienced Pediatric Patients Infected With CCR5-Tropic HIV-1. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 37, 459–465 (2018).
92. Liyanage, M. et al. Maraviroc Population Pharmacokinetics Within the First 6 Weeks of Life. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 41, 885–890 (2022).
93. Rosebush, J. C. et al. Pharmacokinetics and safety of maraviroc in neonates. *AIDS (Lond., Engl.)* 35, 419–427 (2020).
94. Rajoli, R. K. R. et al. In Silico Dose Prediction for Long-Acting Rilpivirine and Cabotegravir Administration to Children and Adolescents. *Clin. Pharmacokinet.* 57, 255–266 (2018).
95. Basile, F. W., Fedele, M. C. & Vecchio, A. L. Gastrointestinal Diseases in Children Living with HIV. *Microorganisms* 9, 1572 (2021).
96. Toit, J. D. du, Kotze, K., Westhuizen, H.-M. van der & Gaunt, T. L. Nevirapine-induced Stevens-Johnson syndrome in children living with HIV in South Africa. *South. Afr. J. HIV Med.* 22, 1182 (2021).
97. Turkova, A. et al. Neuropsychiatric manifestations and sleep disturbances with dolutegravir-based antiretroviral therapy versus standard of care in children and adolescents: a secondary analysis of the ODYSSEY trial. *Lancet Child Adolesc. Heal.* (2023) doi:10.1016/s2352-4642(23)00164-5.
98. Patel, K. et al. Metabolic effects of initiating lopinavir/ritonavir-based regimens among young children. *AIDS* 32, 2327–2336 (2018).
99. Su, J. et al. Switch to Efavirenz Attenuates Lipoatrophy in Girls With Perinatal HIV. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 72, e15–e20 (2020).
100. Jao, J. et al. Improvement in lipids after switch to boosted atazanavir or darunavir in children/adolescents with perinatally acquired HIV on older protease inhibitors: results from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *HIV Medicine* 19, 175–183 (2018).
101. Thivalapill, N. et al. Transition to Dolutegravir Is Associated With an Increase in the Rate of Body Mass Index Change in a

- Cohort of Virally Suppressed Adolescents. *Clin. Infect. Dis.: Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 73, e580–e586 (2020).
102. Giacomet, V. et al. Body Fat Distribution and Metabolic Changes in a Cohort of Adolescents Living With HIV Switched to an Antiretroviral Regimen Containing Dolutegravir. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 40, 457–459 (2021).
103. Rodríguez, A. P., Lillo, I. S., González, C. S. & Galindo, M. J. Weight gain in HIV-infected patients. *Aids Rev.* 25, 14–26 (2023).
104. Torres-Fernandez, D. et al. Integrase inhibitors in children and adolescents: clinical use and resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 77, 2784–2792 (2022).
105. Brunel, V., Massy, N. & Malval, B. Atazanavir urolithiasis without recent intake of atazanavir. *Ann. Biol. Clin.* 77, 459–460 (2019).
106. Jacobson, D. L. et al. Fractures in children and adolescents living with perinatally acquired HIV. *Bone* 139, 115515 (2020).
107. Welzen, B. J. V., Thielen, M. A. J., Mudrikova, T., Arends, J. E. & Hoepelman, A. I. M. Switching tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide results in a significant decline in parathyroid hormone levels: uncovering the mechanism of tenofovir disoproxil fumarate-related bone loss? *AIDS* 33, 1531–1534 (2019).
108. McComsey, G. A. et al. Switch from tenofovir disoproxil fumarate combination to dolutegravir with rilpivirine improves parameters of bone health. *AIDS* 32, 477–485 (2018).
109. (PENTA), P. E. N. for T. of A. Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *AIDS* 29, 2447–2457 (2015).
110. Griffith, D. et al. Uptake and virological outcomes of single-versus multi-tablet antiretroviral regimens among treatment-naïve youth in the HIV Research Network. *HIV Med.* 20, 169–174 (2019).
111. Lin, D. et al. Palatability, adherence and prescribing patterns of antiretroviral drugs for children with human immunodeficiency virus infection in Canada. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 20, 1246–1252 (2011).
112. Osiyemi, O. et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide–Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Results Through Week 144 From the Phase 3, Noninferiority TANGO Randomized Trial. *Clin. Infect. Dis.: Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 75, 975–986 (2022).
113. Wyk, J. van et al. Brief Report: Durable Suppression and Low Rate of Virologic Failure 3 Years After Switch to Dolutegravir + Rilpivirine 2-Drug Regimen: 148-Week Results From the SWORD-1 and SWORD-2 Randomized Clinical Trials. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 85, 325–330 (2020).
114. Compagnucci, A. et al. Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor sparing regimen with once daily integrase inhibitor plus boosted darunavir is non-inferior to standard of care in virologically-suppressed children and adolescents living with HIV – Week 48 results of the randomised SMILE Penta-17-ANRS 152 clinical trial. *eClinicalMedicine* 60, 102025 (2023).
115. Turkova, A. et al. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial. *PLoS ONE* 13, e0196239 (2018).
116. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. (2023).
117. Nachman, S. et al. The Rate of Serious Bacterial Infections Among HIV-Infected Children With Immune Reconstitution Who Have Discontinued Opportunistic Infection Prophylaxis. *Pediatrics* 115, e488–e494 (2005).
118. Urschel, S. et al. Withdrawal of Pneumocystis jirovecii prophylaxis in HIV-infected children under highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 19, 2103–2108 (2005).
119. Mutsawashe, B.-D. et al. A Randomized Trial of Prolonged Co-trimoxazole in HIV-Infected Children in Africa. *N. Engl. J. Med.* 370, 41–53 (2014).
120. Majekodunmi, A. O. et al. Modelling CD4 T Cell Recovery in Hepatitis C and HIV Co-infected Children Receiving Antiretroviral Therapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 36, e123–e129 (2017).
121. Statler, V. A. & Espinosa, C. Management of Hepatitis C in Children and Adolescents. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 9, 785–790 (2020).
122. Claret-Teruel, G. et al. Impact of Human Immunodeficiency Virus Coinfection on the Progression of Mother-to-child Transmitted Hepatitis C Virus Infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30, 801–804 (2011).
123. Indolfi, G., Bartolini, E., Serranti, D., Azzari, C. & Resti, M. Hepatitis C in Children Co-infected With Human Immunodeficiency Virus. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 61, 393–399 (2015).
124. Haq, H. et al. Association between Antiretroviral Therapy and Cancers among Children Living with HIV in Sub-Saharan Africa. *Cancers* 13, 1379 (2021).
125. Simard, E. P., Shiels, M. S., Bhatia, K. & Engels, E. A. Long-term Cancer Risk among People Diagnosed with AIDS during Childhood. *Cancer Epidemiology Prev. Biomark.* 21, 148–154 (2012).
126. Urien, S. et al. Lopinavir/ritonavir population pharmacokinetics in neonates and infants. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 71, 956–960 (2011).
127. Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection—United States. (2014).

Participants

Coordination

Pr Pierre Delobel, infectiologue, CHU de Toulouse

Groupe de travail

Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris - pilote du groupe Traitement ARV de l'enfant

Dr Fanny Alby-Laurent, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Dr Camille Brehin, pédiatre, CHU de Toulouse

Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)

Mme Hélène Pollard, association Sol En Si, TRT-5 CHV

Dr Véronique Reliquet, infectiologue, CHU de Nantes

Dr Camille Runel-Belliard, pédiatre CHU de Bordeaux

Mme Nadine Trocme, psychologue, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Groupe de lecture

Pr Véronique Avettand-Fenoël, virologue, CHU d'Orléans

Pr Jacques Brouard, pédiatre, CHU de Caen

Dr Marion Caseris, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris

Pr Pierre Frange, pédiatre, AP-HP Hôpital Necker, Paris

Dr Isabelle Hau, pédiatre, CH de Créteil

Dr Aurélie Morand, pédiatre, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille

Dr Nora Poey, pédiatre, CHU de Bordeaux

Pr François Raffi, infectiologue, CHU de Nantes

Dr Lucas Ricco, pédiatre, CHU de Toulouse

Pr Philippe Van de Perre, virologue, CHU de Montpellier

Groupe transversal de synthèse des recommandations VIH

Dr Fanny Alby-Laurent, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Dr Cédric Arvieux, infectiologue, CHU de Rennes

Pr Véronique Avettand-Fenoël, virologue, CHU d'Orléans

Pr Fabrice Bonnet, interniste, CHU de Bordeaux

Dr Julie Bottero, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny

Pr Olivier Bouchaud, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny

Pr André Cabie, infectiologue, CHU de la Martinique

Dr Karen Champenois, épidémiologiste, Inserm, Paris

Pr Antoine Cheret, infectiologue, CHU de la Guadeloupe

Dr Guillaume Conort, médecin généraliste, Penne-d'Agenais

Dr Cyrille Delpierre, épidémiologiste, Inserm, Toulouse

Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)

Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris

Mr Hugues Fischer, association Act Up Paris, TRT-T CHV

Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Dr Christine Jacomet, infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 01/12/2022)

Dr Marie Lachatre, infectiologue, AP-HP Hôpital Cochin et hôpital Necker, Paris

Pr Fanny Lanternier, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris

Mme Marianne L'Henaff, association Arcat, TRT-5 CHV

Dr Florence Lot, épidémiologiste, Santé publique France

Pr Alain Makinson, infectiologue, CHU de Montpellier

Pr Laurent Mandelbrot, gynécologue-obstétricien, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes

Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Dr Olivier Paccoud, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris

Mme Hélène Pollard, association Sol En Si, TRT-5 CHV

Dr David Rey, infectiologue, CHU de Strasbourg

Dr Quentin Richier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris

Pr Caroline Solas, pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille

Dr Cathia Soulie, virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Stéphane Tuffier, médecin de Santé Publique, Copenhague, Danemark

Remerciements

Le CNS, l'ANRS-MIE et la HAS tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus

Abréviations et acronymes

ABC	Abacavir
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
ALAT	Alanine amino-transférase
ANRS MIE	Agence nationale de recherche sur le SIDA, les hépatites virales et les maladies infectieuses émergentes
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Antirétroviral
ASAT	Aspartate amino-transférase
ATV	Atazanavir
BIC	Bictegravir
CAB	Cabotegravir
CAB- LP	Cabotegravir à libération prolongée
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Conseil national du SIDA et des Hépatites virales
CV	Charge virale
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DOR	Doravirine
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DTG	Dolutegravir
EBV	Epstein-Barr virus
EFV	Efavirenz
ELISA	Test sérologique par méthode immuno-enzymatique
ETR	Etravirine
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
FTC	Emtricitabine
HAS	Haute autorité de santé
HPV	Papillomavirus humains
INI	Inhibiteur de l'intégrase
INNTI	Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de protéase
IST	Infection sexuellement transmissible
LPV	Lopinavir
NVP	Nevirapine
PCR	Réaction de polymérase en chaîne
PVVIH	Personne vivant avec le VIH

RAL	Raltegravir
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RPC	Recommandations pour la pratique clinique
RPV	Rilpivirine
RPV-LP	Rilpivirine à libération prolongée
RTV	Ritonavir
TAF	Tenofovir alafenamide
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
3TC	Lamivudine μ
VHA	Virus de l'hépatite A

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

