

grandir



N°30 janvier - mars 2011



ZOOM 1

L'utilisation de la stavudine (d4T) chez les enfants infectés par le VIH, que faut-il savoir ?

Les récentes recommandations de l'OMS sur les traitements ARV pédiatriques ont évolué concernant les combinaisons ARV. Ainsi, AZT ou ABC ou D4T + 3TC + NVP ou EFV, devient la recommandation pour la première ligne de traitement.

L'AZT est recommandé en priorité car elle a la meilleure balance bénéfices / risques chez les enfants non anémiés à l'initiation du traitement, puis l'ABC est proposée en second choix pour la première ligne (alors qu'elle était recommandée en seconde ligne jusqu'à présent) en cas d'intolérance ou d'indisponibilité de l'AZT, et enfin la D4T dont la toxicité à long terme – lipodystrophies notamment, neuropathies et acidose lactique plus rarement – est la plus délétère pour les enfants.

En pratique, on constate que sur les sites de prise en charge africains la stavudine (D4T) est encore majoritairement utilisée en première ligne chez les enfants. Les prescripteurs sont souvent informés des effets délétères liés à la stavudine prise sur le long cours mais tous ne constatent pas encore de signes réels de cette toxicité chez les enfants suivis depuis un an ou deux. De plus, certaines recommandations nationales continuent à proposer cette molécule en premier choix, les stocks d'ARV pédiatriques disponibles dans les pays restent constitués en grande partie de Triomune Junior et Triomune Baby (D4T+3TC+NVP), dont l'administration est facile et le suivi biologique simple.

Quels sont les risques d'un maintien prolongé de cette molécule chez les enfants ? Et sur quelles études se basent ces conclusions ?

→ Les lipodystrophies sont très fréquentes chez les enfants sous D4T. Elles sont irréversibles et sont d'autant plus importantes que le traitement est maintenu longtemps. Les résultats des études confirment ces effets, avec toutefois une diversité et un certain flou dans les définitions et méthodes de détection des lipodystrophies chez les enfants, qui invitent à la prudence et à la nuance dans l'interprétation des données.

Selon une étude prospective en Thaïlande (Cf. référence 5 in Synthèse des principales publications sur l'utilisation de la d4T chez les enfants), 9% des enfants présentent des lipodystrophies après 44 semaines d'une thérapie comportant de la D4T. La prévalence de cette complication augmente à 46% après 96 semaines et à 65% après 144 semaines. Selon une autre étude (Cf. référence 6), la prévalence des lipodystrophies à 144 semaines est trouvée à 57%, même après un switch du D4T pour l'AZT. D'autres études (Cf. références 7 et 8) sont rétrospectives. Elles trouvent une corrélation entre lipodystrophies et durée de traitement par le D4T ou les IP, avec une prévalence des lipodystrophies de l'ordre de 25%.

Pour en savoir plus

AZT = Zidovudine
ABC : Abacavir
NVP : Névirapine
3TC : Lamiduvine
IP : Inhibiteur de la Protéase



ZOOM 1

L'utilisation de la stavudine (d4T) chez les enfants infectés par le VIH, que faut-il savoir ?

ZOOM 2

Entretien avec le Dr Francis Ateba sur la stavudine (d4T) dans les protocoles thérapeutiques des enfants vivant avec le VIH



REMUE MÉNINGES

Réponse au cas d'étude du GI 29



Grandir Info est une publication de Sidaction et Initiative Développement.

Ont participé à ce numéro :

Dr David Masson :
d.masson@id-ong.org

Caroline Tran :
c.tran@id-ong.org

Julie Langlois :
j.langlois@sidaction.org

Réjane Zio :
r.zio@sidaction.org

Merci aux membres du comité technique Grandir pour leurs conseils et leurs relectures.

Les symptômes physiques de la lipoatrophie sont perturbants pour les enfants et peuvent entraîner une moindre observance (Cf. référence 9). Cette toxicité est retrouvée avec l'AZT mais de façon plus atténuée (Cf. référence 4).

→ Une acidose lactique, des neuropathies périphériques, une élévation des transaminases hépatiques et des pancréatites sont aussi des effets secondaires possibles de la D4T. Mais elles restent très rares et on manque de données chez l'enfant (aucune étude importante réalisée à ce jour).

La connaissance de signes physiques de diagnostic de ces lipodystrophies permet d'en surveiller l'apparition et de les détecter précocement. Une fois détectées, leur prise en charge repose essentiellement sur une adaptation du traitement ARV en remplaçant les molécules incriminées, par des équivalents moins toxiques (Cf. référence 9).

Les conséquences du switch d'une combinaison comportant du D4T vers une combinaison à base d'AZT (Cf. référence 3) a été étudiée en Thaïlande. L'étude met en évidence une diminution significative mais modérée de l'hémoglobine, des lymphocytes totaux et des polynucléaires neutrophiles, sans conséquence clinique. Les auteurs concluent que ce switch est sans risque à condition que l'enfant ne présente pas de troubles du bilan hématologique avant l'initiation de l'AZT. En cas d'anémie au démarrage, une option peut être de commencer par un traitement à base de D4T (pendant quelques mois), puis de 'switcher' vers de l'AZT, dès que le taux d'hémoglobine s'est normalisé.

En conclusion, les études sur les effets secondaires de la D4T chez l'enfant sont rares, mais concordantes sur la prévalence importante des lipodystrophies et des dyslipidémies. Ces troubles sont retrouvés dans 25 à 65% des cas selon les études. Le switch d'une combinaison comportant de la D4T vers une autre, à base d'AZT ou d'ABC, doit être réalisé si possible avant la survenue des lipodystrophies ou le plus précocement possible après leur apparition. Il donne de bons résultats d'un point de vue immuno - virologique et, en l'absence de troubles hématologiques préexistants pour l'AZT, ne présente pas de risque.

Il est à noter cependant qu'il n'existe **pas de standard commun pour diagnostiquer une lipodystrophie chez l'enfant. La définition et les critères de diagnostic restent très variables d'une étude à l'autre.** Pour ces raisons, les études d'incidence citées ici sont à nuancer et à interpréter avec prudence (être attentif aux critères de diagnostic utilisés pour détecter les lipodystrophies dans chaque étude).

Dans tous les cas, en l'absence de molécules alternatives à la D4T, il reste tout à fait recommandé de prescrire un traitement ARV à base de D4T plutôt qu'aucun traitement, car les bénéfices liés à son efficacité immuno - virologique l'emportent largement par rapport aux risques liés à sa toxicité à court terme.



Vue de face : Lipoatrophie sévère. La lipodystrophie de cet enfant était déjà avancée quand son traitement a été changé pour un schéma contenant de la stavudine 4 ans auparavant. L'amélioration de sa lipoatrophie est peu probable.

Photos extraites de "Lipodystrophy syndrome in HIV-infected children on HAART" South Afr J HIV Med. 2009 December ; 10(4): 76-80.

Pour en savoir plus

→ Synthèse des principales publications sur cette question téléchargeable ici.

→ Tables de posologie des ARV pédiatriques, éditées par Grandir suite à la diffusion des recommandations OMS 2010, dans lesquelles les posologies des CDF contenant de l'AZT, de l'ABC ou de la D4T sont téléchargeables ici.



zoom 2

Entretien avec le Dr Francis Ateba sur la stavudine (d4T) dans les protocoles thérapeutiques des enfants vivant avec le VIH

Le Docteur Ateba est médecin au Centre Mère Enfant de la Fondation Chantal Biya, à Yaoundé au Cameroun.

En raison de ses effets indésirables, neuropathies et lipodystrophies qui se développent à moyen et long terme, l'OMS conseille depuis fin 2009 de cesser progressivement l'utilisation de la stavudine (d4T) en première intention. Néanmoins, cette molécule reste encore fréquemment employée dans les pays en développement, en particulier en première intention chez les enfants.

1. Utilisez-vous encore la d4T dans vos protocoles thérapeutiques pédiatriques?

La D4T n'est plus recommandée en première intention comme traitement ARV pédiatrique par le ministère de la santé du Cameroun depuis 2010. Une note a été adressée aux prescripteurs d'ARV pédiatriques du pays en février 2011. Pour les enfants âgés de plus de 2 ans, elle est tout simplement proscrite. Pour les moins de 2 ans, elle n'est pas recommandée en première intention mais reste une alternative possible si l'enfant est anémié ($Hb < 8g/dL$) ; dans ce cas, une combinaison à base de D4T est initiée, puis un switch vers AZT est fait dès que le taux d'hémoglobine est remonté.

La note sur cette utilisation n'ayant été reçue qu'en février 2011, nous remplaçons progressivement la D4T chez les enfants de plus de 2 ans (environ 10 kg) par une combinaison à base d'AZT ou de TDF pour les enfants de plus de 12 ans ou > 25 kg.

Ce passage vers une autre combinaison prendra plusieurs mois, car il se fera au fur et à mesure que les enfants se présentent en consultation et en respectant également le rythme de chaque enfant pour accepter ce changement. Un counselling renforcé est nécessaire pour bien expliquer à l'enfant et sa famille pourquoi il est bénéfique de remplacer la D4T par de l'AZT ou du TDF, et ce que cela va impliquer dans les changements d'horaires de prise (1 seule prise le soir par exemple pour le TDF). Cette étape est cruciale pour que l'enfant soit ensuite bien observant à cette nouvelle combinaison ARV. Certains parents ne comprennent pas pourquoi leur enfant doit changer de traitement alors que son état de santé est stabilisé.

L'abandon de la D4T ne sera pas forcément un réflexe pour tous les prescripteurs car même s'ils sont informés, il faut prévoir une période de transition pour que leurs habitudes changent, surtout si les enfants sous D4T ne présentent pas d'effets secondaires apparents.

NB : en janvier 2011, sur les 600 enfants sous ARV suivis au Centre Mère Enfant Chantal Biya de Yaoundé : 165 enfants étaient sous la combinaison D4T/3TC/NVP (dosage adulte) ; 47 sous D4T/3TC/NVP pédiatrique (Triomune Junior) ; 158 sous D4T/3TC+EFV ; 21 sous combinaison ARV à base de D4T sirop.

2. L'OMS recommande que la d4T soit remplacée par des médicaments de substitution tels que la zidovudine (AZT) ou l'abacavir (ABC) qui présentent la même efficacité. Ces molécules sont-elles disponibles dans votre centre/pays ? Disposez-vous de formes combinées à base d'AZT ?

Toutes les formes de D4T pédiatriques sont disponibles à la CENAME (centrale d'achat nationale de médicaments du Cameroun), et c'est la forme sirop qui est actuellement principalement utilisée pour les tout petits. Les formes d'AZT pédiatriques sont également disponibles à la CENAME (sirop, gélules 100mg, combinaison à dose fixe pédiatrique AZT 60mg + 3TC 30mg + NVP 50mg). L'ABC reste recommandé en seconde ligne de traitement ARV pédiatrique au Cameroun, il est disponible sous forme sirop.

3. Quels sont les effets que vous avez observés chez les enfants sous d4T que vous suivez ?

Les effets secondaires délétères observés chez les enfants sous D4T sont tous survenus chez de grands enfants (adolescents) et sont tous des effets de type neuropathies. Nous n'avons jamais observé de lipodystrophies chez les enfants sous D4T.

Concernant ces neuropathies, nous avons deux exemples à partager :

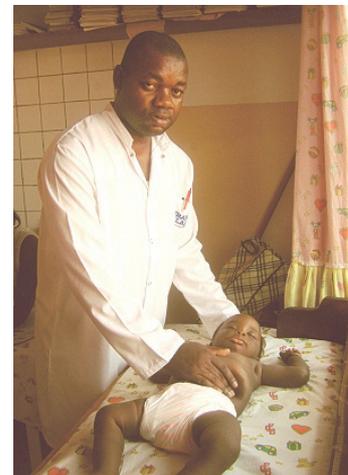
- un adolescent de 14 ans, qui était sous D4T depuis 1 an et qui a développé des neuropathies si fortes qu'il s'est trouvé paralysé des 4 membres. La D4T a immédiatement été stoppée. L'enfant a d'abord été vu et traité par un neuropédiatre (traitement par vitamines) mais cela n'a pas été efficace. Puis un kinésithérapeute l'a traité par des massages et de la rééducation, ce qui a été efficace mais de façon très lente et progressive : c'est seulement au bout de 2 ans que l'enfant commence à retrouver la mobilité de ses jambes.

- l'autre exemple concerne quelques patients adolescents, qui ont développé des paresthésies au niveau des membres inférieurs. Ce sont les enfants eux-mêmes qui ont exprimé le problème en se plaignant de douleurs 'comme des crampes' qui les gênaient parfois même dans leur motricité. Ces troubles ont à chaque fois régressé rapidement après l'arrêt de la D4T.

Quand nous observons des effets secondaires graves liés au traitement ARV chez les enfants, nous n'avons pas vraiment de réunion de 'staff' avec d'autres médecins du pays pour en discuter. C'est dommage. Nous serions très intéressés pour échanger davantage sur ces questions et sur ces cas cliniques complexes avec d'autres médecins dans le pays ou même des pédiatres de pays voisins ou du Nord.

Pour en savoir plus

Contact : Dr Francis Aleba :
+ 237 77 33 00 55 / 22 14 47 39
atebfranc@yahoo.fr



Pour en savoir plus

Cf. résultats de l'enquête Grandir sur la disponibilité des ARV pédiatriques ici.

4. Comment reconnaissez-vous ces effets et comment les prenez-vous en charge ?

Les neuropathies sont détectées au moment de l'examen clinique (si perte de motricité) et surtout en discutant avec les enfants. C'est pourquoi il est plus difficile de les détecter chez les nourrissons.

Les lipodystrophies sont recherchées au moment de l'examen clinique de l'enfant. Toutes les parties de son corps sont examinées et c'est là qu'on peut détecter la perte ou le gain de graisse. Mais jusqu'à présent nous n'avons jamais détecté ce type de problème. Il est vrai que nous serions mieux outillés si nous pouvions faire des photos des enfants à différentes étapes du traitement. Nous le savons et nous avons déjà eu à utiliser des photos lors de protocoles de recherche. Cependant nous ne pouvons pas le faire actuellement 'en routine' car nous ne disposons pas d'un appareil photo numérique au centre.

5. Que souhaiteriez-vous partager avec l'équipe et les lecteurs de Grandir Info en plus sur ce sujet ?

Je souhaite surtout préciser qu'il n'y a aujourd'hui pas de recherches menées sur la question de la toxicité de la D4T chez les enfants au Cameroun, alors que c'est une question importante qui mériterait d'être documentée dans notre contexte.

Sur cette question, nous avons accès à des données (publications du Nord et de quelques pays africains), mais qui sont dépendantes des contextes des pays dans lesquels elles ont été recueillies. Nous aurions besoin de résultats d'études menées dans notre propre contexte.



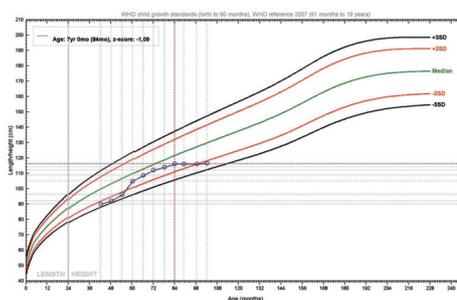
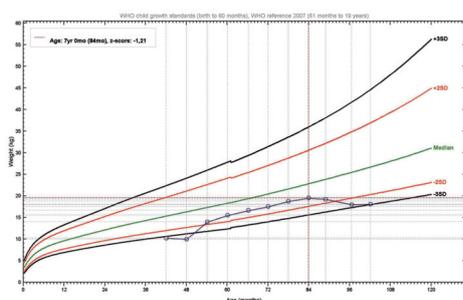
remues Réponse au cas d'étude présenté MÈNINDES dans Grandir Info n°29

En reprenant l'histoire de Modou et en traçant ses courbes de croissance, (logiciel AnthroPlus téléchargeable à l'adresse : <http://www.who.int/growthref/tools/en/>) on observe une prise en charge probablement tardive, puisqu'à l'initiation du TARV, à l'âge de 4 ans, Modou présente une malnutrition sévère (P/A = -3,8 DS ; T/A = -2,7 DS ; BMI/A = -3,3 DS).

De 4 à 7 ans, la situation nutritionnelle est bonne, on observe une croissance de rattrapage pour le poids et la taille et un enfant qui grandit régulièrement sur le couloir de -1 DS.

A l'âge de 7 ans et demi, Modou perd son père. Lors du contrôle clinique, il existe une stagnation pondérale qui date probablement depuis plusieurs mois car la croissance staturale est aussi arrêtée.

Dans les 12 derniers mois (entre 7 ans et demi et 8 ans et demi), on observe une perte de poids, une stagnation en taille, associée à des troubles du comportement (tristesse, difficultés scolaires, observance difficile) et une altération de l'état général.



Les hypothèses sont multiples et probablement imbriquées :

- un échappement thérapeutique lié à une mauvaise observance.
- une alimentation insuffisante liée à des difficultés économiques familiales (décès du père).
- des troubles psychologiques liés au décès de son père et des questions que se pose Modou sur sa propre maladie.

Il convient de réaliser un bilan clinique et immunologique (comptage des CD4), de rechercher une oesophagite ou des lésions buccales pouvant rendre difficiles les prises médicamenteuses, d'effectuer une enquête alimentaire, et d'évaluer la situation psychologique de l'enfant. En particulier, il faudra éclaircir les circonstances du décès du père et les conséquences psychologiques pour l'enfant, d'une part, et déterminer ce que l'enfant connaît de sa maladie, d'autre part.

On pourra proposer, au terme de ce bilan, une prise en charge nutritionnelle thérapeutique, le traitement d'éventuelles infections opportunistes, une réadaptation du traitement ARV, et une prise en charge psychologique en envisageant, en accord avec sa mère, de débiter le processus de l'annonce de sa maladie.