

PROGRAMME VIH/SIDA  
 SURVEILLANCE DE LA TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS  
 ANTIRÉTROVIRAUX DANS LE CADRE DES PROGRAMMES DE  
 TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

DÉCEMBRE 2013



Le présent document fournit des orientations sur la surveillance de la toxicité des médicaments antirétroviraux (ARV). Il est destiné aux administrateurs de programmes nationaux de lutte contre le VIH/sida et aux partenaires chargés de la mise en œuvre, tels que les organisations non gouvernementales et les établissements universitaires, qui sont responsables de la mise en place de systèmes de surveillance de l'innocuité des médicaments antirétroviraux. Il met l'accent sur les méthodes qui répondent aux besoins particuliers des programmes de traitement contre le VIH/sida en matière de suivi de la toxicité des ARV. Il est proposé d'établir et de maintenir les mécanismes suivants : i) la déclaration spontanée ciblée ; ii) la surveillance active de toxicités spécifiques au sein de cohortes sentinelles ; et iii) les cohortes de suivi des événements indésirables.

Le document décrit brièvement les méthodes employées, leurs points forts et leurs limites, les outils disponibles pour leur mise en œuvre, et il évoque les questions pratiques qu'il convient de prendre en compte pour des environnements ou pays particuliers.

## Principaux messages

1. *Les lignes directrices unifiées de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur l'utilisation des Antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH* publiées en juillet 2013 recommandent désormais de commencer le traitement chez les adultes dès que le nombre de CD4 est  $<500/\text{mm}^3$ , et de commencer la thérapie antirétrovirale – quel que soit le nombre de CD4 – chez tous les enfants de moins de cinq ans infectés par le VIH, toutes les femmes enceintes et les femmes allaitantes infectées par le VIH, et tous les partenaires séropositifs pour le VIH au sein d'un couple lorsque l'autre partenaire n'est pas infecté. Une combinaison quotidienne unique à dose fixe de ténofovir/lamivudine (ou emtricitabine)/efavirenz est le schéma thérapeutique de première intention recommandé en priorité.
2. Les nouvelles recommandations se traduiront par un plus grand nombre de personnes ayant accès au traitement, et par une exposition plus précoce et prolongée au traitement antirétroviral (TAR) en cas d'infection par le VIH, souvent dans le but de prévenir la transmission de la maladie.<sup>1</sup>
3. Sur la base des données scientifiques disponibles actuellement, l'OMS a conclu que le risque associé à une thérapie antirétrovirale commencée plus tôt est nettement inférieur aux bénéfices qui en découlent, mais a également constaté la nécessité de disposer de davantage de données pour mieux comprendre la fréquence et l'importance clinique des toxicités associées aux médicaments antirétroviraux (ARV). Pour évaluer la toxicité des ARV à la fois à court terme et à long terme, les lignes directrices recommandent la mise en œuvre d'une surveillance de la toxicité dans le cadre des programmes de TAR.
4. La surveillance de la toxicité des ARV fait partie intégrante du suivi et de l'évaluation dans le cadre des programmes de TAR. Les dispositifs techniques, concernant notamment la collecte de données, la notification, les analyses de données et le retour d'information, doivent être intégrées aux activités de suivi et d'évaluation des programmes de lutte contre le VIH.

<sup>1</sup> La surveillance de la toxicité des médicaments ARV au cours de la grossesse et de l'allaitement fait l'objet d'une note d'information distincte, *Surveillance de la toxicité des médicaments antirétroviraux au cours de la grossesse et de l'allaitement*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, décembre 2013, disponible à l'adresse : [http://www.who.int/hiv/topics/arv\\_toxicity/en/index.html](http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en/index.html).

5. Trois méthodes de surveillance sont proposées pour évaluer la toxicité des ARV, à savoir : i) la déclaration spontanée ciblée ; ii) la surveillance active de toxicités spécifiques au sein de cohortes sentinelles ; et iii) les cohortes de suivi des événements indésirables.
6. Le choix du type de méthode de suivi utilisé pour la surveillance de la toxicité des ARV doit être dicté par les priorités et les objectifs nationaux ; les besoins locaux, les caractéristiques du système de santé et les ressources humaines, financières et techniques disponibles doivent orienter la sélection des questions prioritaires de toxicité et de la (des) méthode(s) de suivi utilisée(s) pour y répondre.
7. La déclaration spontanée ciblée et la surveillance active au sein de cohortes sentinelles sont des méthodes complémentaires et, lorsque les ressources le permettent, l'adoption des deux méthodes doit être envisagée.
8. La communication avec les parties prenantes concernées – y compris les patients bénéficiant du TAR, les prestataires de soins, les autorités de réglementation pharmaceutique et les responsables politiques, les donateurs et les organismes internationaux – et un retour d'information régulier sur les données et les résultats, sont des éléments essentiels pour la réussite et la pérennité du système de surveillance.
9. La collaboration avec les organisations partenaires, les systèmes de suivi nationaux et internationaux, les réseaux de cohorte et les organismes d'essais cliniques doit être envisagée parce qu'elle permet le partage des compétences techniques et la mise en commun des analyses des données relatives à la toxicité.
10. Le rôle de l'OMS est de fournir des outils de sensibilisation, des lignes directrices et une assistance techniques aux pays ainsi qu'aux partenaires techniques pour l'élaboration et la mise en œuvre de la surveillance de la toxicité des ARV ainsi que son intégration dans le programme de suivi et évaluation du programme de traitement antirétroviral. L'OMS collabore également avec des institutions scientifiques et de recherche pour mettre en œuvre une surveillance renforcée et des recherches dans le domaine de la toxicité des ARV en vue d'informer les futures lignes directrices sur l'utilisation des antirétroviraux.

## Pourquoi la surveillance de la toxicité des médicaments ARV dans le cadre des programmes de TAR est-elle importante ?

Les nouvelles recommandations 2013 de l'Organisation mondiale de la Santé figurant dans *les lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH (1)* encouragent :

« tous les pays à commencer le traitement chez les adultes plus tôt (nombre de CD4  $\leq$  500 cellules/mm<sup>3</sup>), à fournir une thérapie antirétrovirale – quel que soit le nombre de CD4 – à tous les enfants de moins de cinq ans atteints du VIH, toutes les femmes enceintes et allaitant atteintes du VIH, et tous les

partenaires séropositifs pour le VIH lorsque l'autre partenaire du couple n'est pas infecté. L'Organisation continue à recommander que toutes les personnes infectées par le VIH et souffrant d'une tuberculose active ou d'une hépatite B bénéficient d'une thérapie antirétrovirale. Une combinaison quotidienne à dose fixe de ténofovir/lamivudine (ou emtricitabine)/éfavirenz) est le traitement de première intention recommandé en priorité. Il est plus simple à prendre et plus sûr que d'autres combinaisons recommandées auparavant et peut être utilisé chez les adultes, les femmes enceintes, les adolescents, et les grands enfants » (1).

L'objectif de ces nouvelles recommandations est, et se traduira par une exposition accrue et prolongée des populations infectées

par le VIH aux antirétroviraux. Sur la base des données actuelles, l'OMS considère que le risque d'effets négatifs découlant des traitements antirétroviraux recommandés est faible et largement compensé par leurs effets bénéfiques. Les revues systématiques menées sur la toxicité des ARV en vue de l'élaboration des lignes directrices ont mis en lumière le fait que les données disponibles se limitent à des études de brève durée où la taille des échantillons est restreinte, menées essentiellement dans des pays industrialisés ou à haut revenu. Les lignes directrices mettent aussi en lumière les lacunes persistantes dans les données et les questions sensibles en matière de toxicité qui requièrent une attention particulière (voir Encadré 1).

Les lignes directrices recommandent la mise en œuvre de la surveillance de la

toxicité dans le cadre des programmes de TAR, afin de fournir des données et d'évaluer la fréquence et l'importance clinique de certains types de toxicité associés à la fois à l'utilisation à court et à long terme des antirétroviraux ; d'améliorer la confiance des utilisateurs dans l'usage des médicaments ; de recenser les populations pour lesquelles il existe des facteurs de risque ; et de planifier des stratégies préventives. Il est notamment essentiel de mettre en œuvre une surveillance de la toxicité dans les pays à revenu limité, où les toxicités peuvent présenter un schéma différent compte tenu des facteurs environnementaux ou comportementaux et de la prévalence d'autres affections, et où les médicaments ARV sont utilisés en association avec d'autres médicaments.

## Buts et objectifs du suivi de la toxicité des médicaments ARV

L'objectif du suivi est de favoriser une utilisation efficace du TAR, améliorant ainsi la qualité des soins et l'impact du traitement, et d'informer l'élaboration des lignes directrices nationales et des politiques mondiales sur l'utilisation du TAR chez les adultes, les adolescents et les enfants.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> En 2010, l'OMS a recommandé que les pays abandonnent l'utilisation de la stavudine du fait de problèmes de toxicité et optent pour des traitements à base de zidovudine et de ténofovir. Les préoccupations en matière de toxicité ont conduit à une baisse progressive de l'utilisation de la stavudine à l'échelle mondiale au cours des cinq dernières années. Il convient de poursuivre les efforts pour remplacer la stavudine par un traitement à base de ténofovir conformément aux lignes directrices 2013 de l'OMS concernant les médicaments ARV (1, 2).

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

1. déterminer et réduire au minimum l'incidence des toxicités médicamenteuses associées à l'utilisation - et à l'introduction - de médicaments ARV;<sup>3</sup>
2. suivre l'impact des toxicités sur les critères de jugement relatifs au traitement, y compris l'interruption du traitement, la significativité sur le plan médical, les handicaps ou incapacités, l'hospitalisation du patient ou la prolongation d'une hospitalisation existante, les affections potentiellement mortelles et les décès, et les anomalies congénitales ;<sup>3</sup>
3. déterminer l'impact des facteurs de risque, y compris d'autres comorbidités, et l'association avec d'autres médicaments ou médicaments traditionnels, sur l'incidence, la nature ou la gravité de la toxicité des ARV ;
4. recenser les toxicités rares ou les toxicités associées à l'usage à long terme qui n'ont pas été identifiées auparavant.

### ENCADRÉ 1 PRÉOCCUPATIONS CONCERNANT LA TOXICITÉ

Il ressort des *lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH* publiées par l'OMS en 2013 (1) qu'il serait souhaitable d'obtenir davantage de données concernant :

- [1] la toxicité rénale et osseuse associée à l'utilisation à long terme du ténofovir ;
- [2] la toxicité osseuse, rénale et sur le développement chez les enfants et les adolescents du ténofovir;
- [3] les toxicités associées à l'éfavirenz, telles que les réactions indésirables sur le système nerveux central ;
- [4] l'innocuité de l'utilisation de l'éfavirenz et du ténofovir au cours de la grossesse et chez les mères allaitantes ;<sup>3</sup>
- [5] les éruptions cutanées graves et les réactions d'hypersensibilité associées à la névirapine ;
- [6] la toxicité à long terme associée à l'utilisation des ARV de deuxième et troisième intention ;
- [7] les meilleures méthodes de suivi de la fonction rénale chez les individus sous traitement à base de ténofovir.

Le chapitre 7 des lignes directrices 2013 de l'OMS (1), intitulé « Orientations cliniques tout au long du continuum de soins : la thérapie antirétrovirale » décrit les données disponibles issues des revues systématiques menés sur la toxicité des médicaments ARV.

## Méthodes de surveillance

### Déclaration spontanée ciblée

La déclaration spontanée ciblée (4) permet d'obtenir la notification par les agents de santé des réactions médicamenteuses indésirables graves qui ont été spécifiées. Par réactions graves, on entend celles qui aboutissent au décès, mettent la vie en danger, se traduisent par une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation, ou se traduisent

<sup>3</sup> La surveillance de la toxicité des médicaments antirétroviraux au cours de la grossesse et de l'allaitement fait l'objet d'une note d'information distincte (3). [http://www.who.int/hiv/topics/arv\\_toxicity/en/index.html](http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en/index.html)

par des dommages ou des incapacités permanentes. Pour les médicaments ARV, les réactions indésirables qui se traduisent par une interruption du traitement et un changement de traitement sont également suivies en tant que manifestations graves. Pour les réactions indésirables spécifiques dont la déclaration est sollicitée, des définitions standardisées des cas sont utilisées et doivent être incluses dans la formation destinée aux agents de santé, dans les recommandations concernant la déclaration et sur les formulaires de déclaration ciblée.

Une telle méthode peut être utilisée sur tous les sites où le TAR est administré à l'échelon national, ou dans une région géographique spécifique ou sur un site particulier, en fonction des objectifs propres au système et des ressources disponibles. Un système de déclaration spontanée ciblée qui fonctionne bien permettra aux administrateurs de programme de déterminer quelles sont les principales

préoccupations en matière de toxicité médicamenteuse des agents de santé et de répondre à ces préoccupations, en fournissant de manière directe des informations en retour et un soutien, en demandant de nouvelles études, en offrant une nouvelle formation ou en révisant les lignes directrices thérapeutiques et les matériaux de formation. La méthode favorise une prise de conscience des problèmes d'innocuité chez le personnel clinique et offre un cadre d'échanges qui permet aux cliniciens de faire part de leurs préoccupations concernant les schémas thérapeutiques.

Cette approche diffère de la déclaration spontanée traditionnelle utilisée par les autorités de réglementation pharmaceutique, dans le sens où sont encouragées les notifications de toxicités spécifiques associées à un groupe particulier de médicaments ou à une population de patients particulière, par exemple le suivi des paramètres relatifs aux

fonctions rénales et à la croissance chez les enfants prenant du ténofovir. Toutefois, comme avec la déclaration spontanée traditionnelle, la déclaration spontanée ciblée peut également être un moyen de détecter les signaux de réactions indésirables graves qui n'ont pas été déclarées auparavant. On trouvera dans l'Encadré 2 un exemple de l'utilisation de cette méthode.

La déclaration devrait être intégrée aux rapports de routine de suivi et d'évaluation des programmes de TAR et être clairement différenciée du système de déclaration spontanée existant au niveau national. Toutefois, il convient de mettre en place un échange des résultats entre le programme et ce dernier système.

La méthode de la déclaration spontanée ciblée ne peut pas être utilisée pour déterminer l'incidence des réactions indésirables graves du fait que le dénominateur pour calculer celle-ci – la taille de la population de patients exposés aux médicaments ARV utilisés – est inconnu, que la qualité des déclarations peut varier et que la sous-notification est sans doute probable. Toutefois, si une toxicité ciblée est notifiée à une fréquence semblant égale ou supérieure à son incidence escomptée – selon une estimation approximative –, une évaluation formelle de son incidence serait alors justifiée et, si elle s'avère importante, des décisions et des mesures devront être prises immédiatement pour y remédier.

## ENCADRÉ 2 LA DÉCLARATION SPONTANÉE CIBLÉE DANS LA PROVINCE DU CAP OCCIDENTAL EN AFRIQUE DU SUD

Un système de déclaration spontanée ciblée a été mis en place au début de 2005. Sa coordination est assurée par le Gouvernement de la province en collaboration avec le Centre d'information pharmaceutique de l'Université du Cap. Le système a été conçu pour recueillir des données sur les toxicités suspectées des médicaments ARV et d'autres médicaments chez les patients également traités par médicaments ARV.

Des définitions de cas de chacune des toxicités sollicitées (par exemple acidose lactique, hépatotoxicité, néphrotoxicité, anomalies congénitales majeures, etc.) sont fournies sur le formulaire de déclaration des cas, ainsi que des orientations simples sur les procédures de déclaration (par exemple quoi, quand, comment et où déclarer). Le système est constamment évalué en fonction des changements dans les besoins du programme : par exemple, lorsque le ténofovir a été introduit dans le programme de traitement, le formulaire de déclaration a été mis à jour pour inclure la néphrotoxicité. Des informations en retour sont fournies aux personnes effectuant les déclarations sous la forme d'un bulletin annuel. Les données issues du système sont transmises de manière systématique aux administrateurs de programme TAR au niveau national et aux autorités de réglementation pharmaceutique.

## Surveillance active de toxicités spécifiques dans le cadre de cohortes sentinelles

La surveillance active de toxicités spécifiques repose sur les cohortes existantes mises en place dans un pays à des fins de recherche ou de suivi et d'évaluation. Pour les cohortes

choisies pour la surveillance active des toxicités, un système fiable de saisie des données cliniques et des données relatives à la toxicité doit être en place. Cette méthode permet de déterminer l'incidence des toxicités majeures étant donné que les données relatives au nombre de patients exposés au médicament en question (dénominateur) et à la durée de l'exposition sont fiables.

Le fait de travailler avec des cohortes existantes, en mettant l'accent sur l'exposition à un médicament et sur l'incidence d'une ou d'un petit nombre de toxicités observées, permet de tirer le meilleur parti possible de la taille de la cohorte (qui doit être importante lorsque la toxicité définie est rare, mais peut être de petite taille si l'on sait que la toxicité est relativement fréquente). Mettre l'accent sur un nombre relativement restreint de toxicités peut également améliorer la précision de l'évaluation. Les toxicités peuvent être détectées par les tests de laboratoire en routine, un dépistage actif des cas ou un suivi des changements thérapeutiques, à compléter par une déclaration normalisée des réactions indésirables graves. Quelle que soit l'approche adoptée au sein de la cohorte, il est important que l'évaluation des déclarations individuelles afin de déterminer les causes soit menée de manière scientifiquement rationnelle et normalisée.

Le maintien de cohortes sentinelles demande d'importantes ressources. Limiter le nombre de patients étudiés, par exemple moyennant la sélection de sites sentinelles, permet de réduire les coûts et d'accroître l'efficacité du système. Toutefois, sur les sites où il existe un système de suivi électronique des patients qui fonctionne bien, il est de plus en plus souvent possible de limiter les coûts : ces systèmes de suivi électroniques peuvent être évalués de manière fiable, et l'introduction

### ENCADRÉ 3 SURVEILLANCE ACTIVE DE TOXICITÉS SPÉCIFIQUES DANS DES COHORTES SENTINELLES DANS LA PROVINCE DU CAP OCCIDENTAL EN AFRIQUE DU SUD

Les données issues de deux cohortes sentinelles existantes pour le VIH à Gugulethu et Khayelitsha (Le Cap) ont été utilisées pour étudier à quel moment et pour quelle raison avait lieu le remplacement de l'un des médicaments ARV chez les patients sous TAR de première intention. Le remplacement d'un seul médicament a été utilisé comme indicateur d'une intolérance médicamenteuse majeure. Cette analyse de cohorte a concerné 2679 individus qui bénéficiaient tous d'une thérapie basée sur un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et qui, pour 75 % d'entre eux, avaient commencé par prendre de la stavudine. Cette étude a permis de constater que les substitutions dues à la toxicité se produisaient tôt pour la névirapine, l'éfavirenz et la zidovudine, avec respectivement 8 %, 2 % et 8 % de patients ayant bénéficié d'un changement de médicament en l'espace de trois ans. Les taux de substitution pour la stavudine (dus à une hyperlactatémie symptomatique, une lipoatrophie ou une neuropathie périphérique) continuaient à progresser au fil du temps, pour atteindre 21 % au bout de trois ans. Il a aussi été constaté que les femmes pesant plus de 75 kg et bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale depuis plus de six mois couraient un risque plus élevé d'hyperlactatémie (5). Cette étude de cohorte, parmi d'autres, a fourni des données qui ont conduit aux recommandations préconisant d'éviter la stavudine chez les femmes obèses, puis de la substituer par le ténofovir, dans les lignes directrices thérapeutiques de l'OMS (6,7).

de la déclaration des toxicités définies et des réactions indésirables graves n'entraînera qu'une légère augmentation des coûts de fonctionnement. L'Encadré 3 donne un exemple d'une telle approche.

#### Cohorte de suivi des événements indésirables

La méthode qui consiste en l'établissement d'une cohorte de suivi des événements indésirables est une étude d'observation prospective des événements indésirables<sup>4</sup> associés à un ou plusieurs médicaments. Dans le cadre de cette méthode, tous les événements indésirables survenant

chez un patient sous médicaments ARV sont recueillis, quel que soit la causalité ou le lien avec les ARV. Dans l'idéal, le suivi des événements au sein de cohortes nécessiterait le recrutement de 15 000 à 20 000 patients bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale. Les avantages de cette méthode (sur la déclaration spontanée) résident notamment dans la capacité à produire des taux d'événements, à détecter de manière précoce des signaux et à limiter les données manquantes ainsi que les biais des déclarations (8).

Toutefois, étant donné que cette méthode requiert la mise en place d'une structure complète de suivi de cohortes, elle demande des ressources financières et humaines importantes. Lorsque des cohortes existantes de personnes infectées par le VIH sous traitement sont suivies, les efforts

<sup>4</sup> Un événement indésirable est défini comme « toute manifestation nocive pouvant survenir au cours d'un traitement par un produit pharmaceutique mais qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement » (8).

## ENCADRÉ 4 COHORTE DE SUIVI DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SOUS ARV EN RÉPUBLIQUE-UNIE DE TANZANIE

La République-Unie de Tanzanie a entrepris une cohorte de suivi des événements indésirables pour les médicaments ARV, à raison de 10 sites de mise en œuvre sélectionnés et de 300 patients par site. Des outils de recueil des données ont été mis au point et introduits sur les différents sites ; un manuel sur le suivi des événements au sein de cohortes et des modes opératoires standardisés ont été établis ; et la formation des prestataires de soins a commencé. La formation des personnels de santé des sites participants à l'utilisation de CemFlow (un outil pour la collecte des données dans le cadre de ce type de méthode) pour la gestion des données, le suivi régulier et la supervision des sites est désormais en place.

visant à inclure la surveillance active des événements indésirables dans le cadre des activités existantes de recherche et de suivi seront d'un rapport coût/efficacité plus raisonnable. Toutefois, la mise au point de nouvelles cohortes aux fins exclusives de la surveillance de la toxicité n'est pas recommandée. Un exemple d'une telle méthode de suivi est présenté dans l'Encadré 4.

### Considérations importantes lors de la mise en place d'un système de surveillance

Les priorités en matière de surveillance doivent être choisies en fonction du contexte local, en consultation avec les experts cliniques et épidémiologiques au niveau national ou régional, et les conseils de l'OMS. Il est très important de choisir des méthodes de surveillance qui soient adaptées à ces objectifs. La déclaration spontanée ciblée et la surveillance active au sein de cohortes sentinelles sont des méthodes complémentaires et, lorsque les ressources le permettent, l'adoption des deux méthodes doit être envisagée. La méthode de cohorte de suivi des événements peut être choisie lorsque

des études de cohortes à très large portée sont prévues ou en cours.

Le fait de travailler dans le cadre des systèmes de suivi et évaluation des programmes existants permet une utilisation efficace des ressources et l'intégration de la surveillance de la toxicité aux activités systématiques de suivi et d'évaluation. Les besoins techniques portent sur la collecte des données, la notification des résultats issus des données et les informations en retour.

Le suivi individuel des patients en matière de toxicité doit faire partie intégrante de la prestation de soins de grande qualité aux patients. Les dossiers médicaux des établissements peuvent fournir des informations précieuses, si les aspects essentiels des soins et du traitement offerts aux patients sont consignés de manière systématique et précise. Ces systèmes de suivi des patients enregistrent également des informations sur le suivi de la toxicité clinique et de la toxicité en laboratoire pour une prise en charge individuelle des cas. Les rapports compilés générés par l'intermédiaire de ces systèmes peuvent contribuer à fournir des informations sur l'impact des toxicités liées aux TAR sur les issues du traitement (9). Pour permettre l'extraction des données et

leur compilation, il conviendrait que les systèmes de dossiers médicaux électroniques pour les patients sous traitement antirétroviral soient accessibles.

Dans de nombreux pays, les informations et les signaux relatifs à la toxicité des traitements antirétroviraux peuvent provenir non seulement des systèmes de surveillance de la toxicité, mais aussi des sources nationales et internationales des systèmes de pharmacovigilance. Il est fréquent que les données provenant des déclarations spontanées, les autres données réglementaires et les travaux d'équipes de recherche contribuent à une meilleure compréhension des données issues des systèmes de surveillance de la toxicité dans le cadre des programmes. En outre, les données de surveillance dans le cadre des programmes peuvent servir à améliorer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments utilisés à l'échelon national, en contribuant à la prise de décisions en matière réglementaire. Par conséquent, les administrateurs de programme, les responsables de la réglementation pharmaceutique, les chercheurs universitaires et les fabricants pharmaceutiques doivent mettre au point des plates-formes qui facilitent l'échange d'informations sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments utilisés dans le cadre des programmes.

### Améliorer les soins aux patients et orienter les politiques de traitement et de prévention du VIH aux niveaux national et mondial

La valeur d'un système national de surveillance de la toxicité repose sur sa capacité à orienter les politiques et améliorer les soins cliniques (voir

Figure 1). Pour réussir, il convient de veiller à une communication et une rétroaction régulières avec les parties prenantes concernées, notamment les patients et leurs communautés, le personnel de santé, les autorités du district, de la province ou de l'État du pays, l'organisme de réglementation pharmaceutique, les fabricants de produits pharmaceutiques, les médias et la communauté scientifique aux niveaux national et international.

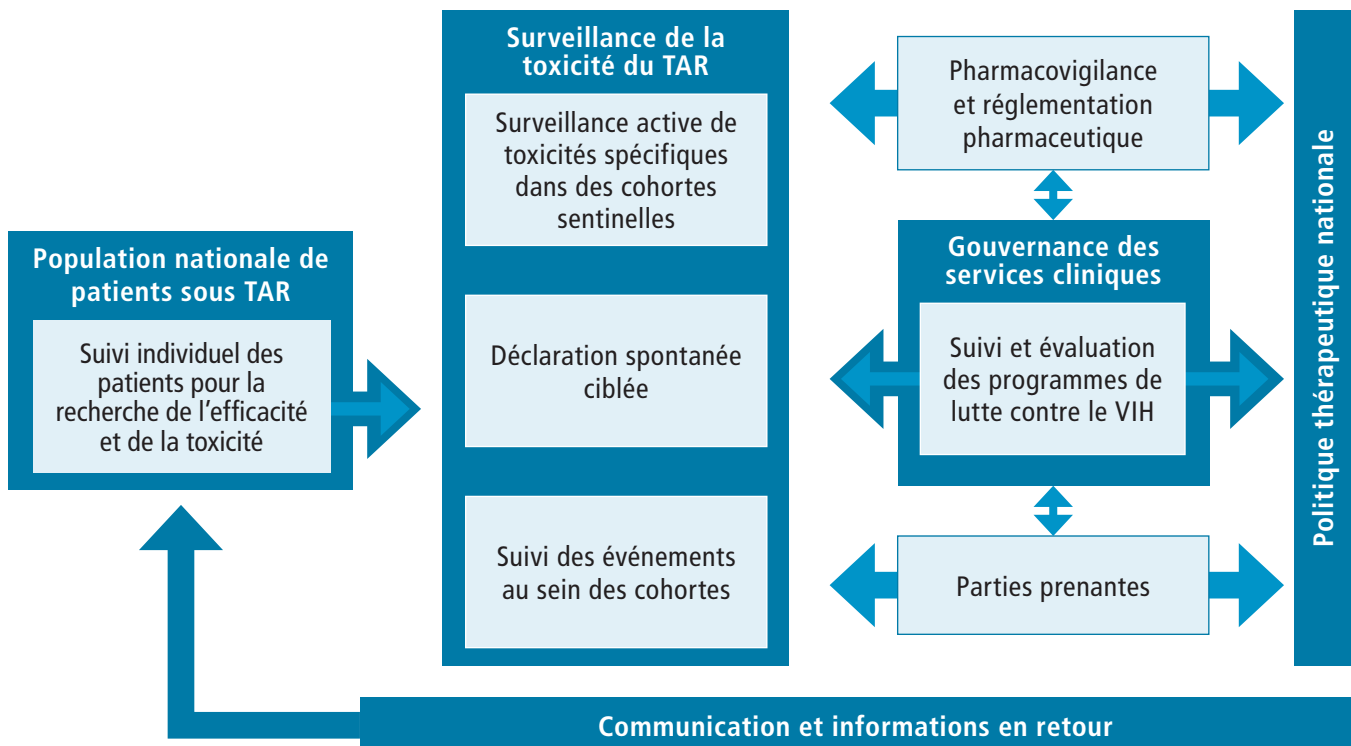
Les informations données en retour doivent servir à guider le personnel de santé et l'aider à mieux prendre en charge les patients, et elles doivent

par conséquent être destinées à la fois au personnel de santé qui effectue des déclarations et, de manière collective, à l'ensemble du personnel de santé prenant part aux soins des patients sous TAR. Les initiatives en matière d'éducation et de formation doivent faire référence aux données (y compris aux cas) et aux constatations du système de surveillance et doivent préparer le personnel de santé à traiter des questions relatives aux préoccupations en matière de toxicité.

Toutes les communications publiques avec les parties prenantes doivent être soigneusement préparées et les compétences pertinentes utilisées

pour veiller à ce que les messages soient clairs, porteurs d'informations, contextuels et transmis sous une forme ou dans un cadre approprié. Un plan de communication complet, comprenant un plan de communication de crise, doit être élaboré dans le cadre du système de surveillance. Si, par exemple, le système de surveillance identifiait de nouveaux risques majeurs associés aux schémas thérapeutiques recommandés pouvant justifier une révision des lignes directrices nationales, les procédures permettant de traiter ces questions doivent être en place à l'avance.

## FIGURE 1 LES SYSTÈMES DE SURVEILLANCE DE LA TOXICITÉ DU TAR PERMETTENT D'ORIENTER LES POLITIQUES THÉRAPEUTIQUES NATIONALES ET D'AMÉLIORER LES SOINS AUX PATIENTS



## PROBLÈMES ET SOLUTIONS

PROBLÈMES	SOLUTIONS
Sous-déclaration, mauvaise qualité des déclarations et lassitude des personnes chargées des déclarations dans la déclaration spontanée ciblée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demander des déclarations sur les toxicités majeures et pour une période de temps déterminée.</li> <li>• Tester les formulaires et les procédures de déclaration sur le terrain avant leur mise en œuvre.</li> <li>• Fournir une formation et des informations sur les raisons pour lesquelles il est important de déclarer les toxicités majeures.</li> <li>• Donner des informations en retour aux personnes établissant des déclarations de façon à ce qu'elles puissent comprendre que leurs déclarations sont utiles pour le programme et dans le cadre de leur propre pratique.</li> <li>• Fournir des définitions de cas cliniquement appropriées et simples au personnel chargé des déclarations.</li> <li>• Fournir des indications sur la déclaration et des procédures de déclaration simples à tout le personnel clinique.</li> </ul>
Qualité insuffisante du dénominateur dans le cadre des cohortes sentinelles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allouer des ressources pour résoudre ce problème, afin de garantir que des données précises soient disponibles pour le calcul de l'incidence.</li> <li>• Utiliser une triangulation des méthodes – c'est-à-dire utiliser les données relatives aux cohortes de patients, les dossiers pharmaceutiques et les registres cliniques pour estimer les dénominateurs.</li> <li>• Tenir compte des incertitudes lors de la notification des taux et des données concernant le dénominateur.</li> </ul>
Différence de capacité de suivi clinique et de suivi en laboratoire entre les établissements	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer la capacité de suivi et de diagnostic en laboratoire des sites sentinelles candidats.</li> <li>• Adapter la méthode de surveillance à la capacité de suivi en laboratoire et à la capacité de suivi clinique.</li> </ul>
Fiabilité et normalisation de l'évaluation de la causalité et des décisions sur les politiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adopter une approche normalisée et systématique de l'évaluation de la causalité qui soit reconnue au niveau international (8).</li> <li>• Établir un groupe d'experts compétents pour examiner les données individuelles et collectives.</li> <li>• Collaborer avec les experts aux niveaux national et international afin de rassembler les compétences nécessaires.</li> </ul>
Pérennité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir de manière fréquente et pertinente des informations en retour aux patients, au personnel des établissements, aux administrateurs et aux responsables politiques.</li> <li>• Identifier les préoccupations du personnel des sites concernant le système et y répondre de manière régulière.</li> <li>• Réduire au minimum les responsabilités additionnelles du personnel de santé.</li> <li>• Limiter les besoins en matière de notification (par exemple au moyen de systèmes de gestion électronique).</li> </ul>



## Que fait l'OMS ?

*Les lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH* publiées en 2013 par l'OMS (1) recommandent le renforcement des activités de surveillance de la toxicité pour disposer de davantage de données factuelles et éclairer les futures lignes directrices sur la toxicité dans des domaines clés.

Dans ce contexte, l'OMS fournit des outils de sensibilisation, des lignes directrices techniques et une assistance technique aux pays ainsi qu'aux partenaires techniques qui entreprennent une surveillance de la toxicité des ARV et l'intégration de cette surveillance dans le programme de Suivi et Evaluation des programme de TAR.

L'OMS collabore également avec des institutions scientifiques et de recherche pour mettre en œuvre une surveillance renforcée et des recherches dans le domaine de la toxicité des ARV identifiés comme prioritaires en vue d'informer les futures lignes directrices sur l'utilisation des antirétroviraux. (10)

L'OMS réunit un comité de pilotage sur la toxicité des médicaments ARV, composé d'experts internationaux et de représentants d'organismes de recherche. Le comité conseillera l'OMS sur la production de guides d'orientations et d'actualisations techniques, et encouragera la collaboration dans le domaine de la surveillance de la toxicité pour informer les futures lignes directrices. L'OMS encourage les pays à inclure des activités de surveillance de la toxicité des médicaments antirétroviraux

dans le cadre de la composante suivi et évaluation du nouveau modèle de financement du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, afin de mobiliser un financement pour soutenir la surveillance de la toxicité des médicaments ARV dans le cadre du traitement antirétroviral et des programmes de PTME. (11)

Le contenu de la présente note d'information est documenté par l'expérience de projets pilotes sur la surveillance de la toxicité que l'OMS a soutenus dans plusieurs pays depuis 2011. On trouvera davantage d'informations sur ces projets à l'adresse suivante : [http://www.who.int/hiv/topics/arv\\_toxicity/en/index.html](http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en/index.html).

# Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

# Notes

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

## RÉFÉRENCES

1. Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH. Recommandations pour une approche de santé publique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013. (<http://www.who.int/hiv/fr/2>).
2. OMS/UNICEF/ONUSIDA. *Le point 2013 de l'OMS sur le traitement de l'infection à VIH dans le monde : résultats, impact et opportunités*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/fr/index.html>, consulté le 28 août 2013).
3. *Surveillance de la toxicité des médicaments antirétroviraux au cours de la grossesse et de l'allaitement*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013 ([http://www.who.int/hiv/topics/arv\\_toxicity/en/index.html](http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en/index.html), consulté le 8 juillet 2013).
4. *A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012 ([http://www.who.int/medicines/publications/Pharmaco\\_TB\\_web\\_v3.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/Pharmaco_TB_web_v3.pdf), consulté le 8 juillet 2013).
5. Boule A et al. Substitutions due to antiretroviral toxicity or contraindication in the first 3 years of antiretroviral therapy in a large South African cohort. *Antiviral Therapy*, 2007, 12(5):753-760.
6. *Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent. Recommandations pour une approche de santé publique : Mise à jour 2010*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html>, consulté le 8 juillet 2013).
7. Njuguna C et al. Rates of switching antiretroviral drugs in a primary care service in South Africa before and after introduction of tenofovir. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63596.
8. *A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js16882e/>, consulté le 8 juillet 2013).
9. OMS, ONUSIDA, UNICEF, Le Fonds mondial. *Trois systèmes intégrés de suivi du patient pour les soins VIH/TARV, SMI/PTME (y compris la prévention contre le paludisme au cours de la grossesse), et la co-infection TB/VIH : Données minimum standardisées et outils illustratifs*. Révision 2012. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013 ([http://www.who.int/hiv/pub/me/patient\\_monitoring\\_systems/fr/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/me/patient_monitoring_systems/fr/index.html), consulté le 8 juillet 2013).
10. Egger M et al. Cohort profile: the international epidemiological databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa. *International Journal of Epidemiology*, 2012, 41(5):1256-1264.
11. ONUSIDA/OMS. Briefing technique pour les propositions VIH du Fonds Mondial. Surveillance de la toxicité des antirétroviraux dans les programmes de traitement antirétroviral et de prévention de la transmission mère enfant. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013. ([http://www.who.int/hiv/topics/arv\\_toxicity/en/index.html](http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en/index.html))

## LIENS ET DOCUMENTS UTILES

OMS, Département VIH/sida. *Surveillance de la toxicité des antirétroviraux* ([http://www.who.int/hiv/topics/arv\\_toxicity/en/index.html](http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en/index.html), consulté le 8 juillet 2013).

OMS, Département des Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques. *Pharmacovigilance et programmes de santé publique*. ([http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmpubhealth/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmpubhealth/en/index.html), consulté le 8 juillet 2013).

### © Organisation mondiale de la Santé

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS ([www.who.int](http://www.who.int)) ou peuvent être achetées auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857). Courriel : [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)

Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse [www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

### Pour en savoir plus, veuillez contacter :

Organisation mondiale de la Santé  
Département of VIH/sida  
20, avenue Appia  
CH-1211 Genève 27  
Suisse

Courriel : [hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int)  
[www.who.int/hiv/fr](http://www.who.int/hiv/fr)  
© Organisation mondiale de la Santé 2013



NOTE TECHNIQUE

**SURVEILLANCE DE LA TOXICITÉ  
DES ANTIRÉTROVIRAUX**