

L'échec thérapeutique chez les enfants

Albert Faye, Hôpital Robert Debré

Comme chez l'adulte, les multithérapies ont eu un impact majeur sur la morbidité et la mortalité due au VIH chez l'enfant. Des études américaines récentes portant sur plus de 1 000 enfants inclus dans des essais thérapeutiques entre 1996 et 1999 montrent que le taux de mortalité est passé de 5,3% en 1996 à 0,7% en 1999. Cette diminution est essentiellement liée à l'utilisation des antiprotéases. Malgré l'existence de bons résultats cliniques et immunologiques, on est confronté chez l'enfant à des échecs virologiques de façon peut-être un peu plus importante que chez l'adulte.

Les difficultés d'évaluation de l'échec thérapeutique chez les enfants

Les définitions de l'échec thérapeutique chez l'enfant sont, a priori, identiques à celles de l'adulte. Dans cet exposé il sera surtout question de l'échec virologique défini comme une charge virale détectable, en général supérieure à 50 ou 500 copies/ml après 6 mois de traitement.

Il est difficile d'évaluer cet échec parce qu'il n'y a pas d'étude comparative – bien entendu – entre l'enfant et l'adulte concernant les traitements antirétroviraux ; le petit nombre d'enfants touchés rend difficile l'interprétation des études comparatives. Par ailleurs, on a du mal à interpréter les déterminants de l'échec thérapeutique chez l'enfant parce qu'ils sont souvent intriqués et associent des problèmes de métabolisme du médicament, de pharmacocinétique, mais aussi des problèmes d'observance liés en particulier aux formes galéniques mal adaptées pour l'enfant. Enfin, il y a probablement un décalage des études disponibles avec les résultats actuels des multithérapies. On peut être un peu plus optimiste en ce

moment grâce à l'amélioration de la prise en charge des enfants ; on a certainement de meilleurs résultats que ceux qui ont été publiés, en particulier au début de l'ère des multithérapies.

Le tableau ci-dessous présente les résultats de 5 études. Trois d'entre elles concernent le nourrisson : l'Enquête Pédiatrique Française (EPF), l'étude Penta 7 et l'étude PACTG 356. Les deux autres concernent l'enfant plus âgé : celle de l'équipe new-yorkaise de Borkowsky et l'étude M98-940. La portée de ces chiffres est très limitée : ces études concernent quelques dizaines de patients au maximum.

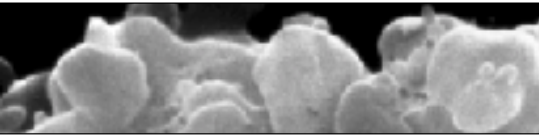
- L'Enquête Pédiatrique Française a inclus dans une petite cohorte 31 nourrissons de moins d'un an sous multithérapie. C'est une étude rétrospective. Les multithérapies sont diverses ; elles comportaient essentiellement du ritonavir et du nelfinavir. L'âge moyen à l'initiation du traitement était de 3 mois environ, la charge virale moyenne de 5,8 log – donc plus importante que celle qu'on constate habituellement dans des essais comparables chez l'adulte – et les CD4 à 29%. Huit enfants au total étaient au stade sida.

Quelques études

	N	Age en année	CV log	CD4	Suivi en mois	CV<500	CD4>20%
EPF	31	0,3	5,8	29%	27	18%	100%
Penta 7	20	0,3	5,6	33%	12	39%	100%
Pactg 356	24	< 0,3	?	?	21	62%	?
Borkowsky	75	8	4,7	22%	44	25-35%	?
M98-940 Naïfs	44	4,8	4,9	22%	18	89%	98%>15%
M98-940 Exp.	56	5,7	4,5	26%	18	68%	

EPF : Multithérapie avec RTV et NFV, Faye et al, J Pediatr Inf Dis, sous presse.
PENTA 7 : d4T+ddl+NFV, Compagnucci et al, CROI 2002.
Pactg 356 : tri ou quadrithérapie avec NFV, NVP, ABC, Luzuriaga et al, J Virol 2000.

Borkowsky : traitement non précisé, Nikolic-Djokic et al, JID 2002
M98-940 : Lopinavir/rvtv + (d4T+3TC naïf) ou (NVP+ 1 ou 2 INRT), Cahn, Buenos Aires, 2001.



Sur un suivi moyen de 27 mois, on constate des résultats assez inquiétants, dans la mesure où **seulement 18% de ces nourrissons ont une charge virale inférieure à 500 copies au terme du suivi. En revanche, on constate que 100% de ces nourrissons ont des CD4 supérieurs à 20% : le déficit immunitaire est modéré ou absent.**

- L'étude Penta 7 concerne 20 nourrissons inclus dans une étude prospective utilisant une trithérapie à base de d4T, ddl et nelfinavir. L'âge moyen à l'inclusion de ces nourrissons était de 3 mois, la charge virale de 5,6 log et les CD4 à 33%. Ces enfants ont donc un déficit immunitaire un peu moins marqué que dans l'Enquête Pédiatrique Française. Après un suivi moyen de 12 mois, on constate que **39% de ces nourrissons ont une charge virale inférieure à 400 copies.** Et 100% des nourrissons ont des CD4 supérieurs à 20%. Ces résultats sont meilleurs mais pas pour autant satisfaisants.

- La dernière étude portant sur des nourrissons est l'étude PACTG 356 qui inclus 24 nourrissons. Les traitements étaient essentiellement des quadrithérapies à base de nelfinavir, nevirapine et abacavir. L'âge moyen à l'initiation du traitement était inférieur à 3 mois. On n'a que peu de détails sur les échecs dans cette étude : ce qui a été publié jusqu'à présent concerne les succès thérapeutiques. Sur un suivi moyen de 21 mois, on constate que **62% des nourrissons ont une charge virale indétectable (avec un seuil à 500 copies).** Ici, les résultats sont donc meilleurs mais on est dans le cadre d'un essai thérapeutique, ce n'est pas une étude rétrospective.

- Concernant cette fois le plus grand enfant, l'équipe New-Yorkaise de Borkowsky a réalisé une étude rétrospective qui a inclus 75 enfants, dont l'âge moyen était de 8 ans à l'inclusion. Les traitements étaient des multithérapies à base de deux nucléosides et d'une antiprotéase ou plus. La charge virale à l'initiation du traitement était de 4,7 log, les CD4 à 22% ; cinquante de ces enfants étaient assez avancés dans la maladie. Sur un suivi moyen de 44 mois, les résultats sont comparables à ceux de l'Enquête Pédiatrique Française ; les enfants ont été répartis en trois groupes : absence de déficit immunitaire, déficit immunitaire modéré et déficit immunitaire sévère à l'initiation du traitement. **Les résultats n'ont pas montré de différence en terme immunologique entre ces 3 groupes : les pourcentages de réponse vont de 25 à 35%.**

- La dernière étude que je voulais vous présenter est l'étude M98-940 qui évalue lopinavir/ritonavir associé au d4T/3TC chez des patients naïfs et nevirapine associée à un ou deux nucléosides chez des patients expérimentés. L'âge moyen est proche de 5 ans. La charge virale à la baseline va de 4,9 log pour les enfants naïfs à 4,5 log pour les enfants exposés. Sur un suivi moyen de 18 mois on constate que 89% des enfants naïfs ont une charge virale

inférieure à 400 copies, et 71% à 50 copies : ces résultats sont impressionnants, comparables à ceux de l'adulte. **68% des enfants expérimentés ont une charge virale inférieure à 400 copies** au terme du suivi, et enfin 98% d'entre eux ont des CD4 supérieurs à 15%.

Il ressort de ces études une grande variabilité des résultats qui s'explique par la différence des types d'études : études rétrospectives qui reflètent la pratique quotidienne et ce qui se passe au jour le jour dans les cohortes, ou essais thérapeutiques où l'on a globalement l'impression de meilleurs résultats parce qu'il y a certainement une motivation plus grande des investigateurs et des patients (ce qui ne devrait pas être le cas !).

Les déterminants de l'échec thérapeutique chez les enfants

On peut identifier trois déterminants de l'échec thérapeutique chez les enfants :

- la spécificité pédiatrique de la pharmacocinétique des antirétroviraux,
- la puissance thérapeutique insuffisante,
- les difficultés accrues d'observance et d'accession à des formulations réellement pédiatriques.

La spécificité pédiatrique de la pharmacocinétique des antirétroviraux

Force est de constater qu'au début des multithérapies, ce problème n'a pas été pris en compte : peu d'études de pharmacocinétique étaient disponibles avant l'utilisation courante de ces médicaments chez l'enfant, en particulier pour les antiprotéases. Pourquoi ?

- parce qu'il y a peu d'enfants infectés dans les pays industrialisés,
- **parce que les études de pharmacocinétique sont difficiles à réaliser chez l'enfant et encore plus chez le nourrisson,** en particulier du fait du très grand nombre de prélèvements à effectuer,
- parce que les pédiatres ont fait une certaine pression sur les laboratoires pharmaceutiques et les pouvoirs publics pour avoir rapidement des médicaments pour les enfants après qu'ils ont été disponibles pour les adultes, avec raison bien sûr, mais cela au prix d'un manque de données pharmacocinétiques pédiatriques.

Pourtant, ces données sont importantes du fait de l'immaturation du métabolisme du nourrisson : par exemple on constate l'immaturation, avant 3 mois, de certaines enzymes métabolisant les antiprotéases. Par ailleurs, on sait que l'alimentation, essentiellement lactée chez le nourrisson, influe sur l'absorption de certaines molécules. Enfin, il faut tenir compte de l'influence possible du traitement de la mère pendant la grossesse sur le métabolisme du nourrisson, mais ce n'est là encore qu'une hypothèse.

À ce sujet, les résultats de l'étude Penta 7 sont très inté-

ressants. 20 pharmacocinétiques ont été réalisées, ce qui est un nombre important pour une étude pédiatrique : elles ont été effectuées chez 12 nourrissons au quinzième jour et au sixième mois de traitement. Au début de l'essai, la dose de nelfinavir préconisée par le laboratoire était de 90 mg par kilo et par jour en 3 prises. À l'issue de l'étude de pharmacocinétique, la dose a été montée rapidement à 150 mg par kilo et par jour en deux prises. Ceci équivaut à 5 fois la dose adulte à un poids équivalent. Par ailleurs, on a pu constater une grande variabilité des résultats en fonction des enfants : **en pédiatrie, il y a une grande variabilité interindividuelle du métabolisme**. Enfin, d'autres résultats de pharmacocinétique à 18 mois vont être publiés : à cet âge les taux de nelfinavir sont relativement importants, et on sera peut-être amené à baisser les doses. Ainsi, on constate une variation importante du dosage de ces médicaments en fonction de l'âge.

On peut tirer quatre « leçons » de l'étude de pharmacocinétique de Penta 7 :

- **L'enfant n'est pas « un adulte en miniature ».**
- **L'utilisation de doses sub-optimales au début des multithérapies a pu conduire à des échecs.**
- **Avant l'utilisation de nouvelles molécules chez l'enfant, il faut s'assurer de la disponibilité et de la cohérence des données pharmacocinétiques.**
- **Indirectement, ces résultats sont un argument en faveur du dosage des antirétroviraux en pédiatrie, dont l'intérêt cependant n'est pas encore démontré formellement.**

La puissance thérapeutique insuffisante

Après la pharmacocinétique, la deuxième question pour comprendre ces échecs thérapeutiques est de savoir si la puissance thérapeutique est suffisante. Chez le nourrisson, le niveau de charge virale médian dans les premiers mois de vie est de 300 000 copies/ml avec un plateau de charge virale qui est atteint très tardivement, vers l'âge de 2 à 5 ans.

On peut tirer deux conclusions des études Penta 7 et PACTG 356 qui, il faut le rappeler, portent sur un tout petit nombre de sujets. Dans Penta 7, les 4 nourrissons qui ont une charge virale supérieure à 1 000 000 copies/ml à l'initiation du traitement sont en échec virologique. Dans l'étude PACTG 356, sur 15 enfants en succès virologique, 12 sont sous quadrithérapie. **Cela pourrait être un argument pour l'utilisation chez les enfants qui ont une charge virale initiale élevée d'une multithérapie plus puissante que la trithérapie.** Mais il faut alors se demander si ce que l'on gagnera en puissance ne sera pas perdu du fait de problèmes d'observance ou d'interférences entre les molécules administrées.

L'observance en pédiatrie

Il y a peu d'études spécifiques sur ce sujet : les modes d'évaluation de l'observance sont différents de ceux de l'adulte et le nombre d'enfants concernés est faible.

Dans l'Enquête Pédiatrique Française, 14 des 29 changements de traitements étaient motivés par des problèmes d'observance. Mais l'évaluation de l'observance était faite par le clinicien : on connaît la limite de ce type d'évaluation.

Dans l'essai Penta 5, un essai européen d'évaluation des combinaisons associant AZT/3TC ou 3TC/abacavir plus ou moins nelfinavir, une sous-étude d'observance a été effectuée à partir d'auto-questionnaires parentaux. On a ainsi remarqué que le nelfinavir était la molécule la plus difficile à prendre (38% des personnes rencontraient des difficultés), les difficultés diminuant avec le temps. Par ailleurs, l'adhérence complète était obtenue seulement pour 74% des enfants ; elle semblait s'améliorer avec l'âge, notamment pour les enfants de plus de 10 ans. Enfin, **les enfants adhérents avaient une chance relative de succès supérieure de 1,91 fois aux enfants non adhérents** : il y a donc probablement un rôle de l'adhérence dans le succès au traitement.

L'étude la plus complète dont nous disposons sur l'observance est parue en 1999⁽¹⁾ et concernait 72 enfants sous multithérapie avec inhibiteur de protéase. Les analyses des « données pharmacies »⁽²⁾ ont été effectuées dans les 6 premiers mois. Ce genre d'analyse est difficile à faire parce que chez l'enfant la posologie varie en fonction de l'âge et que les présentations en sirop sont difficiles à mesurer. Les enfants étaient considérés comme adhérents s'ils avaient pris plus de 75% de l'inhibiteur de protéase et plus de 75% de l'ensemble de leur traitement. Les résultats montrent 58% d'enfants adhérents selon ces définitions. À 6 mois de traitement, 52% des enfants adhérents avaient une charge virale inférieure à 400 copies contre seulement 10% pour les enfants qui n'étaient pas adhérents.

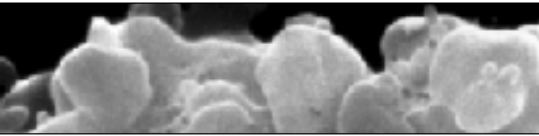
Quels sont les déterminants des difficultés d'observance ?

Ils sont variables en fonction de l'âge. Il peut s'agir de l'opposition physique du nourrisson à la prise de tout traitement, antirétroviral ou autre. Pour tout parent, le fait de donner un médicament à un nourrisson peut être un véritable combat, vous imaginez alors pour les multithérapies... Il peut s'agir de l'oubli de l'adolescent en fonction des circonstances, que ce soit en vacances, en week-end, ou encore des problèmes comparables à ceux de l'adulte et qui ne dénotent pas forcément une opposition de l'adolescent. Par ailleurs, **la formulation galénique des antirétroviraux pose aussi des difficultés très importantes**, en particulier chez les nourrissons. Vous connaissez tous le problème du nelfinavir en poudre qui n'a pas très bon goût, et qui, mélangé avec du lait, donne une consistance assez grumeleuse qui n'est pas très facile à donner. De plus, la quantité de poudre (presque le quart) est très importante comparée au volume de lait à donner au petit nourrisson. Autre point qui me paraît important : il n'y a aucune présentation combinée chez l'enfant. On peut donner des présentations combinées telles que Combivir et Trizivir seulement à partir du moment où l'enfant pèse 35 à 40 kilos, c'est-à-dire à l'adolescence.

Pour finir, les effets indésirables. On a souvent remarqué que les coliques du nourrisson étaient majorées par les trai-

(1) Watson et al., *Pediatr Inf Dis J*, 1999.

(2) Comptage des retours de médicaments.



tements antirétroviraux, provoquant des pleurs et une prise irrégulière du traitement par l'enfant. Les problèmes de lipodystrophie et de dyslipidémies chez l'adolescent et chez l'enfant touchent environ un tiers des enfants suivis d'après une étude transversale effectuée à l'hôpital Robert Debré.

Comment améliorer l'observance en pédiatrie ?

La prise en charge des problèmes d'observance est difficile car les alternatives sont limitées. Les pédiatres ont peut-être eu le tort de maintenir trop longtemps les mêmes traitements pour des enfants en échec virologique, mais il n'y a que peu d'alternatives thérapeutiques avec des présentations galéniques adaptées.

Les structures spécifiques de prise en charge de l'observance faisant intervenir différentes disciplines sont malheureusement quasiment inexistantes.

Dans certaines situations rares, on peut effectuer une **gastrostomie** temporaire. On pratique un petit orifice au niveau de l'estomac dans lequel on branche une sonde. C'est en général très bien supporté par l'enfant malgré le problème esthétique. Cette alternative est réservée à des situations de grandes multithérapies et d'échecs thérapeutiques majeurs. Enfin, il faut rappeler **la nécessité d'évaluer en pédiatrie des traitements combinés et des doses uniques quotidiennes.**

En conclusion, je voudrais finir sur une note un peu plus optimiste. **On a quand même l'impression que l'échec thérapeutique chez l'enfant diminue**, parce qu'il existe de nouveaux antirétroviraux puissants avec des présentations qui sont plus adaptées à l'enfant. Un effort a été fait par les laboratoires en ce sens, je pense en particulier à des médicaments comme l'abacavir, l'efavirenz, la névirapine, le lopinavir/ritonavir. Par ailleurs, il est certain que l'on connaît beaucoup mieux les posologies des traitements et que l'on peut s'aider des dosages d'antirétroviraux. Prochainement, des résultats d'études plus encourageants devraient paraître.

Le problème actuellement en France est celui de la prise en charge des très nombreux enfants qui ont des CD4 tout à fait satisfaisants, mais qui sont en échec virologique.

Les axes de recherches qui me paraissent prioritaires sont d'affiner les stratégies thérapeutiques d'initiation et de changement de traitement chez l'enfant. Il faut aussi définir la place des stratégies d'arrêt de traitement ; en pédiatrie il n'y a pas eu d'essais sur ce sujet jusqu'à présent. Il faut développer des structures et des moyens d'améliorer l'observance par des structures multidisciplinaires qui pourraient être centralisées en une structure à laquelle plusieurs pédiatres pourraient se référer étant donné le petit nombre d'enfants. Et enfin je voudrais insister sur le fait qu'on puisse bénéficier de galéniques combinées de traitements et de recherche sur les monodoses, avec des pharmacocinétiques et des études du métabolisme adaptées à l'enfant.

Questions

Catherine Leport, Hôpital Bichat : Je ne peux qu'acquiescer à votre demande de moyens pour des structures d'observance. Je suis en contact avec des adolescents dans des situations très difficiles à prendre en charge. Même les spécialistes de l'adolescence ne savent pas quoi faire. Il serait très utile que ces structures se mettent en place.

Didier Lestrade, TRT-5 : Vous êtes un peu trop gentil avec les laboratoires pharmaceutiques en ce qui concerne le retard du développement des molécules au niveau pédiatrique. Les efforts sont insuffisants et on est là face à un très gros problème.

Albert Faye : Je suis tout à fait d'accord avec vous. Les industriels disent, à leur décharge, qu'il y a de gros problèmes de stabilisation de certaines suspensions. Mais il n'y a pas réellement de développement parallèle des formes adultes et des formes pédiatriques, même si certains efforts sont faits, par exemple pour Kaletra.

Cécile Goujard, Hôpital de Bicêtre : Pour appuyer ce qui vient d'être dit, nous constatons que lorsque l'on administre à des adultes des formes pédiatriques, ils les abandonnent parce qu'elles sont très difficile à tolérer. Si l'on avait des formes pédiatriques réellement adaptées, on pourrait aussi s'en servir pour les adultes.

Albert Faye : Vous avez parfaitement raison. Certains enfants vont des formes pédiatriques aux formes adulte. Dans l'étude Penta 7 on a commencé à donner du Viracept en poudre ; devant les difficultés rencontrées, on a utilisé des comprimés écrasés, avec les problèmes que cela représente et l'incertitude sur la quantité réellement administrée. Une difficulté supplémentaire est apparue avec les comprimés pelliculés.

Anne Vanet, TRT-5 : J'ai deux questions : d'une part, nous avons observé des pubertés précoces chez deux enfants, l'une de 6 ans, l'autre de 8 ans, sous trithérapie depuis plusieurs années. Avez-vous déjà vu cela ? D'autre part, que pensent les hôpitaux et les pédiatres du projet de l'Europe de prolonger de 6 mois à 1 an la durée du brevet pour inciter l'industrie pharmaceutique à faire des essais cliniques chez les enfants ? Sachant que cette prolongation s'appliquerait à toutes les utilisations de la molécule et pas seulement à l'utilisation pédiatrique, cela ne va-t-il pas retarder la mise à disposition des génériques, ce qui pose un problème de santé publique ?

Albert Faye : Pour répondre à la première question, nous n'avons pas eu l'occasion d'observer cela à l'hôpital Robert Debré. Pour la seconde question, on est souvent, en pédiatrie, dans des indications hors AMM, ce qui ne nous empêche pas d'utiliser le médicament. Nous sommes tout à fait heureux de ces dispositions qui permettront d'avoir des études plus complètes sur la pharmacologie et le métabolisme chez l'enfant. □