

**Importance de l'observance.** Chez l'enfant et l'adolescent, l'accompagnement est essentiel pour les aider à prendre régulièrement leur traitement. Certaines pharmacies hospitalières et associations se sont particulièrement investies en élaborant, par exemple, des documents ludiques d'aide à la prise de médicaments. Mais à un âge où l'adolescent découvre la sexualité, la rébellion contre les adultes et où il construit sa personnalité, il n'est pas toujours facile de le convaincre de prendre son traitement. Ainsi, l'arrêt ou le suivi irrégulier du traitement sont relativement fréquents chez l'adolescent. Dans le cas particulier du nourrisson, l'observance, dont les parents sont responsables, est souvent moins défaillante qu'à l'adolescence. Pourtant certains nourrissons refusent catégoriquement leur traitement, sous forme de sirop, en le recrachant. Les médecins peuvent alors avoir recours, très rarement et dans les cas extrêmes, à des techniques nutritives, comme l'utilisation d'une sonde gastrique.

**Les perspectives.** Selon le Dr Faye, il serait urgent de mettre en route trois types d'essai : « des essais d'immunothérapie », visant à renforcer le système immunitaire des enfants, afin de diminuer leur charge virale ; « des études permettant d'adapter encore plus efficacement les formes galéniques pédiatriques, en particulier pour les antiprotéases » et des recherches sur les critères à prendre en compte « pour savoir quand commencer un traitement ». Ces études doivent être développées pour diminuer les échecs virologiques. Mais la majorité des enfants infectés par le VIH en France vont bien : ils vont à l'école et se développent aussi normalement que les autres enfants.

## La recherche pour les enfants séropositifs

tour d'horizon des études pédiatriques en cours ou récemment terminées avec le professeur

Stéphane Blanche, pédiatre à l'hôpital Necker (Paris) et Isabelle Thuret, médecin des hôpitaux à l'hôpital de la Timone (Marseille).

« Il existe deux types d'études chez les enfants infectés par le VIH : les études de cohorte et les essais thérapeutiques », explique le Dr Thuret. Les premières sont prospectives et permettent d'étudier les éléments cliniques et biologiques de la maladie, afin de déterminer les facteurs de risque et les mécanismes d'infection.

Elles consistent à faire une enquête épidémiologique basée sur des questionnaires et des analyses de sang régulières. Quant aux essais, généralement de plus courte durée, ils visent à répondre à des questions d'efficacité, de tolérance et de pharmacocinétique de nouvelles molécules ou de combinaisons de molécules. « Grâce à la réalisation d'essais internationaux, les questions de stratégies thérapeutiques à plus long terme peuvent également être posées en pédiatrie », complète le Dr Thuret.

**Les études de cohortes.** La grande cohorte pédiatrique française a été amorcée en décembre 1985, suite à l'Enquête périnatale française (voir *Transversal* n° 7, février-mars 2002). L'étude de cette cohorte nationale a permis d'en apprendre plus sur la fréquence des formes sévères et rapides de l'infection chez le nourrisson. Actuellement, elle rassemble environ 750 enfants âgés de 0 à 19 ans, qui sont suivis au long terme dans une dizaine de centres répartis en France.



Isabelle Thuret

Chaque hôpital suit ses propres enfants et participe à la cohorte nationale. Des études peuvent être réalisées individuellement dans un centre ou ne réunir qu'un sous-groupe de la cohorte nationale. C'est le cas de l'étude « lipodystrophie » menée sur trois hôpitaux parisiens : Necker, Robert-Debré et Armand-Trousseau. « Au total, une centaine d'enfants sont suivis dans ces hôpitaux sur le plan de la toxicité des traitements, notamment ceux qui

entraînent une lipodystrophie », explique le Pr Blanche. Ces troubles de répartition des graisses dans le corps sont « probablement moins importants chez les enfants que chez les adultes », complète-t-il. Reste à savoir quelles sont les molécules les plus impliquées dans l'apparition du syndrome et les conséquences à long terme sur le plan cardiovasculaire.

**Les essais thérapeutiques.** « Le grand tournant de la recherche en matière de VIH s'est opéré en février 1994 quand un essai, mené en France<sup>1</sup> et aux États-Unis, a démontré pour la première fois l'efficacité de l'AZT sur la

<sup>1</sup> Essai ACTG 076 / ANRS 024 dont les résultats ont montré, en mai 1994, l'efficacité de ce traitement avec un taux de transmission de 8,3% pour les femmes sous traitement au lieu de 25,5% pour celles sans traitement.

diminution du taux de transmission mère-enfant», raconte le Pr Blanche. Ce taux de transmission a chuté de 15 % à 20 % en 1992 et est à moins de 2 % actuellement dans les pays qui ont accès aux traitements. Ainsi, la recherche s'oriente maintenant vers l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de molécules antivirales, qui ont fait leurs preuves chez l'adulte. Cependant, le faible nombre d'enfants infectés par le VIH dans chaque pays industrialisé est un frein pour la mise en place d'essais qui soient suffisamment larges. Les chercheurs se sont donc associés pour inclure dans leurs essais des enfants de diverses nationalités. C'est le cas du groupe européen PENTA qui rassemble des enfants de plusieurs pays comme la France, l'Angleterre, l'Italie, l'Allemagne et l'Espagne. Sept études sur ce groupe ont été réalisées jusqu'à présent. La dernière en date – l'essai PENTA 7 – visait à étudier l'impact d'une trithérapie précoce débutée chez des nourrissons de moins de 4 mois. Après douze mois de traitement, il n'y avait que 39 % des enfants qui avaient une charge virale inférieure à 100 copies par ml de sang, ce qui est encore insuffisant. Les essais thérapeutiques peuvent aussi faire appel aux cohortes américaines. C'est le cas des études PENPACT, réunissant des enfants issus du groupe PENTA et du réseau nord-américain ACTG. C'est ainsi que l'étude PENPACT 1 a commencé des inclusions d'enfants en septembre 2002 afin de comparer pendant quatre années deux schémas thérapeutiques différents et deux stratégies de changement de traitement. Dans l'avenir, les essais d'immunothérapies chez l'enfant devraient être prioritaires. « L'essai PENPACT 2, par exemple, devrait démarrer d'ici deux à trois mois », ajoute le Dr Thuret, investigatrice européenne de cet essai. Il permettra de savoir si l'interleukine 2 a des vertus bénéfiques sur la restauration des cellules immunitaires de l'enfant, comme cela a été démontré chez l'adulte. Enfin, suite à des résultats encourageants chez les adultes (voir *Transversal* n° 15, juillet-août-septembre 2003), un essai sur l'efficacité des interruptions de traitements devrait aussi voir le jour prochainement chez les enfants.

**La recherche pédiatrique évolue.** C'est en 1982, aux États-Unis, que le premier enfant a été diagnostiqué comme étant infecté par le VIH et en 1983 pour l'Europe. Depuis, les recherches pédiatriques sur le VIH ont suivi celles de l'adulte, avec des délais variables. Pour autant, « il est tout à fait normal que les essais thérapeutiques, quelle que soit la maladie, soient réalisés d'abord chez l'adulte », explique le Pr Blanche. En effet, on ne peut exclure que la toxicité d'un nouveau traitement soit plus importante que son efficacité. Pour des principes éthiques, il faut donc obtenir des débuts de preuves de son efficacité chez l'adulte avant

« La recherche s'oriente maintenant vers l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de molécules antivirales. »

« L'efficacité d'un traitement ne devrait pas être remise en question chez l'enfant quand elle a été validée chez l'adulte. »

« Toutes les autorités de santé publique obligent maintenant les firmes pharmaceutiques à établir un plan de développement pédiatrique. »

d'inclure des enfants dans un essai. Néanmoins, quand ces preuves sont établies, il ne faut pas attendre trop longtemps pour tester le traitement chez l'enfant. « Toutes les autorités de santé publique obligent maintenant les firmes pharmaceutiques à établir un plan de développement pédiatrique dès qu'elles commencent à tester une molécule ou une stratégie thérapeutique chez l'adulte », rapporte Stéphane Blanche. Pour ce pédiatre, l'efficacité d'un traitement ne devrait pas être remise en question chez l'enfant quand elle a été validée chez l'adulte. « Il est, à mon avis, plus important d'étudier la tolérance de la molécule chez l'enfant et de calculer, à tous les âges, les doses pour lesquelles cette molécule est efficace », précise-t-il.

**Un lieu de recherche spécifique à l'enfant malade.** Les Centres d'investigation clinique (CIC) ont été créés afin de réaliser une recherche clinique dans le respect de la loi Huriet (loi de protection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale) et des bonnes pratiques cliniques. « Sur les 21 CIC existant en France, 11 peuvent accueillir des enfants », précise le Dr Régis Hankard, pédiatre au CIC de l'hôpital Robert-Debré, le seul CIC qui soit spécifiquement pédiatrique. Grâce à des locaux adaptés et à un personnel formé, ce centre peut accueillir certains protocoles comme PENTA. « Il facilite ainsi la réalisation de la recherche clinique chez l'enfant », conclut-il.

**Les questions éthiques liées aux protocoles cliniques.** Un enfant n'est pas toujours en mesure de comprendre les bénéfices, les contraintes ou les effets secondaires potentiels de nouvelles molécules à tester. Ainsi, avant d'inclure un enfant dans un essai thérapeutique, les médecins doivent obtenir le consentement libre et éclairé des parents. Cependant, dès que l'enfant est en âge de lire, des notices d'information sont élaborées et son accord demandé, en parallèle, car « il est toujours important d'expliquer aux enfants ce qui va être modifié dans leur prise en charge et pour quelles raisons », précise le Dr Thuret. La décision d'inclure son enfant dans un essai est parfois très difficile à prendre pour un parent. En particulier, la notion de randomisation, qui consiste à tirer au sort les enfants qui bénéficieront réellement de la molécule à tester et ceux à qui on ne donnera qu'un placebo, est la plus délicate à faire passer. Selon le Pr Blanche, « cette notion est très stressante pour les parents, car c'est accepter que son enfant entre dans une inconnue. » Tout repose alors sur la discussion, l'information et la confiance qui s'établissent entre les parents et le médecin. « Nous devons être très précis sur les objectifs de l'essai et bien en expliquer le déroulement », explique le Dr Thuret. Le recrutement des enfants devient alors plus facile à effectuer pour la mise en route et la poursuite d'un essai.