

Sur le front du VIH pédiatrique



© Pédids/ Hrusa

Longtemps invisible, l'épidémie de sida chez les enfants et adolescents est une réalité dramatique en Afrique subsaharienne. Au-delà des défis de santé, elle soulève des questions scientifiques, en termes de stratégie thérapeutique, de traitements, de nutrition, d'acceptation de la maladie, de psychologie et d'éthique, sur lesquelles planchent les chercheurs de l'IRD et leurs partenaires.

Une épidémie africaine

Les traitements antirétroviraux ont changé le visage de l'épidémie de VIH pédiatrique, devenue essentiellement africaine. « Utilisés lors de la grossesse, de l'accouchement et de l'allaitement, pour prévenir la transmission du virus de la mère à l'enfant, les antirétroviraux (ARV) ont fait drastiquement reculer le nombre de nouvelles infections dans les pays développés et émergents, explique l'anthropologue et médecin Bernard Taverne. Là où le dépistage et la prise en charge prophylactique sont systématiques, à peine 0,5 % des enfants nés de mères infectées le deviennent à leur tour ». Ainsi, en France, la forme

pédiatrique de la maladie ne représente guère plus de 1 500 patients. Les multithérapies ont également beaucoup réduit la morbidité et la mortalité chez les jeunes malades. « Mais en Afrique subsaharienne, où vivent 90 % des 3,3 millions d'enfants de moins de 15 ans infectés dans le monde, le VIH pédiatrique demeure une véritable épidémie », indique-t-il. Elle est restée longtemps invisible, masquée par l'ampleur du phénomène VIH chez les adultes. Les systèmes de santé ont tardé à s'adapter aux spécificités des jeunes patients. Malgré les besoins et les recommandations de l'OMS, il subsiste d'ailleurs un vrai déficit d'accès aux soins pour les enfants, dont moins de

30 % bénéficient des traitements antirétroviraux nécessaires à leur état. « En l'absence de prise en charge thérapeutique, 52 % des enfants infectés meurent avant l'âge de deux ans, et la maladie représente aujourd'hui la première cause de mortalité des adolescents en Afrique de l'Ouest », précise-t-il, donnant la mesure dramatique de la situation. Pour l'épidémiologiste Philippe Mselati, les défaillances commencent dès le dépistage. Nombre de nourrissons, mais aussi d'enfants et d'adolescents, passent à travers les mailles du filet et ne sont pas diagnostiqués, ou trop tardivement, quand leur état compromet gravement le pronostic clinique.

Les obstacles à une prise en charge satisfaisante ne s'arrêtent pas là. « Les soignants sont peu formés pour aborder cette pathologie, voire réticents à le faire. Les traitements antirétroviraux sont encore imparfaitement adaptés à l'enfant et aux conditions de vie locales, la société continue de stigmatiser les malades, les difficultés pour annoncer une maladie tant redoutée sont réelles et la malnutrition vient compliquer encore l'équation », énumère le spécialiste. À mesure de la diffusion des soins, de la chronicisation de la maladie, d'autres écueils se profilent déjà autour de l'observance des traitements au long cours, de l'intégration sociale des adolescents

et des jeunes adultes traités, des résistances et des échappements thérapeutiques. « La situation s'est déjà beaucoup améliorée en 15 ans. Comme le montre l'exemple des pays développés, l'épidémie de VIH pédiatrique peut être éradiquée d'Afrique. Mais il reste de nombreuses étapes à franchir, sur lesquelles travaillent les scientifiques de l'IRD et leurs partenaires », conclut-il.

Contacts

bernard.taverne@ird.fr
philippe.mselati@ird.fr
UMI TransVIHMI
(IRD, Universités Montpellier 1, Cheikh Anta Diop de Dakar et Yaoundé 1)

Enfants, éthique et recherche médicale

Les enfants ne sont pas des adultes en miniature ! L'idée tend à faire son chemin s'agissant des traitements, pour lesquels on ne se contente plus de transposer aux jeunes patients les produits et protocoles élaborés pour leurs aînés. Mais, concernant l'éthique des recherches médicales, elle reste complexe à mettre en œuvre. « Les soins pédiatriques reposent sur un contrat à trois, impliquant enfants, soignants mais aussi parents, explique la jeune chercheuse en santé publique Caroline Desclaux. Cette relation triangulaire ne simplifie pas les choses. En Afrique, où se multiplient les études face à l'épidémie pédiatrique de VIH, viennent encore s'ajouter d'autres facteurs pour compliquer l'équation ». Considérés comme mineurs, les enfants ne sont juridiquement pas compétents pour donner leur consentement libre et éclairé – le principe même de l'éthique en matière de recherche bioclinique –, indépendamment de leurs parents. De plus, ils sont généralement considérés comme « vulnérables » et, à ce titre, font l'objet de précautions particulières notamment pour minimiser les risques. « Une notion d'« assentiment » a émergé dans les années 80, dans le sillage de celle de Droits de l'enfant, indique la chercheuse. Elle consiste à recueillir l'accord ou la non-objection du principal intéressé quant à sa participation à une recherche, après avoir reçu une information adaptée à son degré de maturité. » Mais cette approche aussi a ses limites. Le choix du jeune patient est-il nécessairement respecté ? À partir de quel âge son avis doit-il être sollicité ? Quel sens donner à l'assentiment d'un jeune qui ignore son statut sérologique ? Un adolescent peut-il décider par lui-même d'être dépisté pour le VIH ? Les législations, les sociétés et les pays n'ont pas tous les mêmes réponses. Ainsi, en Afrique subsaharienne, où plus de 3 millions

d'enfants grandissent avec le VIH, les mineurs demeurent encore largement invisibles des textes nationaux encadrant la recherche. « Mais surtout, la démarche en faveur de l'éthique se heurte à des réalités telles que le faible niveau de scolarisation, les difficultés linguistiques et socio-économiques. Dans une relation triangulaire déjà complexe, au sein de familles souvent désorganisées par le VIH, où l'enfant n'a pas l'habitude d'être consulté, le sens de la sollicitation pour sa participation à une recherche peut lui échapper », note la spécialiste. Une étude, menée auprès d'une cohorte d'enfants vivant avec le VIH à Dakar¹, explore les enjeux éthiques et sociaux de telles recherches et le vécu des acteurs pour en dégager des recommandations adaptées aux spécificités du contexte subsaharien.

1. MAGGSEN.

Contact

caroline.desclaux@ird.fr
UMI TransVIHMI
(IRD, Universités Montpellier 1, Cheikh Anta Diop de Dakar et Yaoundé 1)



© DNDI/ M. Furrer

Sur la piste d'une formulation adaptée

Dans la formidable mobilisation scientifique et économique pour trouver des remèdes contre le VIH, les enfants malades sont les grands oubliés. « Malgré la spécificité de leurs besoins, en termes de formulation et de présentation, aucun traitement dédié à la pédiatrie n'a été développé », note Marc Lallemand, un spécialiste du sida, passé de l'IRD au DNDI¹. Cette ONG s'est saisie de la question et place désormais le VIH pédiatrique au rang des maladies négligées, comme la leishmaniose, la trypanosomiase ou la maladie de Chagas, contre lesquelles elle œuvre. La faible solvabilité de ce marché, dont la grande majorité des patients vivent en Afrique subsaharienne, explique vraisemblablement le peu d'engagement spontané de l'industrie pharmaceutique. De fait, les enfants infectés sont actuellement traités avec l'association de plusieurs antirétroviraux conçus pour les adultes, en dépit des multiples inconvénients. Au premier rang desquels, se trouve le mauvais goût des produits. « Autant un adulte peut se raisonner et avaler un médicament amer nécessaire à son traitement, autant un jeune enfant va le

recracher systématiquement. Et il s'agit là de le lui faire prendre plusieurs fois par jour pendant de nombreuses années ! », explique le chercheur. Au-delà de l'aspect gustatif, les doses aussi posent problème. Rien n'est moins simple que d'adapter au métabolisme infantile, de mélanger en juste proportion, trois ou quatre remèdes prévus pour d'autres dosages. Et que dire de cet ARV recommandé par l'OMS, dilué en solution alcoolique, obligeant à faire quotidiennement absorber une bonne dose d'alcool aux jeunes malades... Des difficultés supplémentaires se posent quant à la diffusion, à la distribution, au stockage et à la conservation de ces médicaments dans les climats tropicaux et les conditions de vie propres aux pays en développement. Certains doivent en effet être conservés au froid une fois entamés, et les familles, faute de réfrigérateur, en sont réduites à les garder au frais dans les réserves d'eau potable de la maison... « La mise au point de médicaments associant les molécules nécessaires à la prise en charge pédiatrique, dans les bonnes doses, sous des formes tolérables au goût et avec des formules

adaptées aux conditions d'utilisation, est un enjeu essentiel pour bien soigner les enfants », estime le spécialiste. Le DNDI travaille en ce sens et a élaboré une combinaison de molécules, en granulés enfermés dans des capsules, facile à doser – il en faut 2 pour les enfants de 4 à 6 kg, 3 pour ceux de 6 à 10 kg, etc. – et à administrer – les capsules peuvent s'ouvrir pour libérer les granulés. « Le goût abominable du médicament reste un écueil », reconnaît-il. Pour parvenir à le masquer, les scientifiques s'emploient à créer une barrière chimique entre la molécule incriminée et les papilles gustatives. Mais la chose n'est pas simple, car l'enrobage doit résister suffisamment longtemps pour franchir la bouche, mais ne pas perdurer jusqu'à la courte zone d'absorption dans le système intestinal...

1. Drugs for Neglected Diseases initiative.

Contact

mlallemand@dndi.org
DNDI, Genève



Les enfants sont jusqu'ici traités par des ARV conçus pour les adultes.

© DNDI/ M. Furrer

L'enfant du Mississippi, entre espoir et mystère

Une actualité bouscule parfois le questionnement scientifique. Au moment où les spécialistes s'interrogent sur le sens à donner à l'apparente guérison extraordinaire d'une fillette du Mississippi infectée par le VIH, celle-ci vient de rechuter. « Sans ouvrir des perspectives de traitement applicables à grande échelle, cette guérison spectaculaire, qui n'était en fait qu'une rémission exceptionnelle, soulève des questions scientifiques autour du réservoir de virus dans l'organisme », estime la virologue Nicole Ngo-Giang-Huong. L'histoire commence à la découverte de l'infection de cette enfant, au moment de sa naissance. Sa mère, infectée par le VIH, n'a pas été suivie durant la grossesse et, faute de diagnostic, n'a reçu aucun traitement antirétroviral préventif, pour empêcher la contamination du bébé *in utero* ou au moment de l'accouchement. En l'absence d'une telle prophylaxie, 10 % des enfants de mères infectées par le VIH contractent le virus durant les deux derniers trimestres de la grossesse et 15 % au moment de la naissance. La prévention entreprise à temps permet de ramener tous ces risques à moins de 0,5 %. Pour les médecins américains, une chose s'impose : mettre l'enfant sous traitement au plus

vite. Elle commence donc à recevoir une trithérapie dès sa 31^e heure d'existence. Celle-ci se poursuit dix-huit mois durant et les quantités de virus dans le sang descendent à un niveau indétectable. Malheureusement, le bébé et sa mère sont ensuite perdus de vue par l'équipe soignante et réapparaissent lorsque l'enfant a 30 mois. La mère dit alors avoir interrompu son traitement depuis un an. Habituellement, l'infection reprend et les quantités de virus sont très élevées. Mais, à la surprise générale, les examens ne trouvent plus aucune trace du virus dans l'organisme de l'enfant. Sans traitement pendant deux ans, elle reste séronégative et on la pense guérie... Mais, à la mi-juillet 2014, le virus réapparaît, nécessitant sa remise sous trithérapie.

« Quoi qu'il en soit, ce cas plaide en faveur d'un recours systématique aux antirétroviraux, avant même d'obtenir le résultat de test VIH du nouveau né, si la mère est infectée au VIH et n'a pas reçu de prévention prénatale », considère pour sa part l'épidémiologiste Gonzague Jourdain. Mais la chose n'est pas simple à mettre en œuvre en termes de santé publique dans les pays à forte prévalence, là où il est justement difficile de mener une prévention efficace. Sur le plan scientifique, l'enfant du



© IRD / F. Hejoaka

Mississippi laisse entrevoir un aspect méconnu du fonctionnement du réservoir du virus. Celui-ci se loge dans des cellules quiescentes¹, réparties dans tout l'organisme, d'où il est difficile à expurger. Il faudrait, estimait-on jusqu'ici, quatre-vingt ans de traitement antirétroviral pour y parvenir !

« Apparemment, en frappant tôt et fort, il est possible de réduire la quantité de virus dans le réservoir en-dessous d'un seuil propice à sa réplication, et de ralentir durablement l'évolution de la maladie, note la virologue. C'est une piste prometteuse à explorer ». ●

1. Cellules à activité réduite.

Contacts

nicole.ngo-giang-huong@ird.fr
gonzague.jourdain@ird.fr
UMI PHPT
(IRD et Université de Chiang Mai)



© DNDI / M. Furrer

Le cercle vicieux infection – malnutrition

L'infection pédiatrique au VIH et la malnutrition vont souvent de pair en Afrique subsaharienne. La seconde est même l'une des plus flagrantes manifestations de la première. « Elles forment un redoutable tandem, en agissant l'une sur l'autre dans un cercle vicieux difficile à enrayer », explique la nutritionniste et épidémiologiste Cécile Cames. La réponse de l'organisme à l'infection mobilise en effet une partie des réserves corporelles des jeunes malades, remise en circulation pour la production de nouvelles cellules du système immunitaire. D'autres phénomènes associés à la maladie, comme la fièvre, l'augmentation du métabolisme au repos, la perte d'appétit, la diarrhée concourent à accroître les besoins nutritionnels et à réduire les apports. Cet ensemble de réactions de l'organisme contribue directement ou indirectement au déséquilibre nutritionnel, à l'érosion des réserves corporelles déjà limitées chez l'enfant et peut conduire à une dénutrition sévère. Cette malnutrition entraîne en son tour une susceptibilité accrue aux infections,

notamment aux opportunistes comme la tuberculose, lesquelles contribuent à accélérer l'évolution du VIH. « La malnutrition fait partie du tableau clinique de tous nos patients décédés ou hospitalisés dans le cadre de leur infection au VIH », confirme le Professeur Haby Sy Signate, responsable de la prise en charge du VIH pédiatrique à l'hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar, où 90 % des enfants sont pourtant sous traitement antirétroviral. Le problème tient avant tout à la mise en œuvre tardive de ces traitements en Afrique subsaharienne. Selon l'ONUSIDA, 30 % seulement des besoins pédiatriques y sont couverts. La plupart des enfants démarrent ainsi les ARV à un stade déjà avancé de la maladie et du délabrement nutritionnel. « La spirale morbide, liant infection au VIH et malnutrition, ne peut être stoppée efficacement qu'en combinant interventions thérapeutiques, médicamenteuse et nutritionnelle », indique Cécile Cames. Il s'agit tout à la fois de traiter l'infection et les complications associées avec des antirétroviraux et des antibiotiques, et de lutter contre

la dénutrition, de préférence avec des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi. La récupération nutritionnelle des enfants dénutris infectés par le VIH est un processus long et complexe, leurs besoins énergétiques étant accrus de 50 à 100 % ! Sans surprise, l'état nutritionnel préalable et l'âge au démarrage des ARV sont déterminants dans leur efficacité en termes de réponse virale, immunologique et de croissance pondérale et staturale. « Seule la synergie du dépistage familial précoce de l'infection au VIH, de l'initiation systématique des ARV chez les enfants dépistés positifs avant l'âge de 5 ans – comme le recommande l'OMS depuis 2013 –, et d'une prise en charge nutritionnelle intégrée permettra de neutraliser durablement ce "cercle vicieux" chez les enfants africains », conclut la chercheuse. ●

Contact

cecile.cames@ird.fr
UMI TransVIHMI
(IRD, universités Montpellier 1, Cheikh Anta Diop de Dakar et Yaoundé 1)

La quadrature de l'annonce

Quand, comment et pourquoi annoncer ce que tout le monde voudrait taire ? La révélation de leur infection au VIH, aux enfants et adolescents africains, est une équation complexe. « Dévoiler à un patient une affection grave, à l'issue potentiellement fatale, n'est pas chose facile », explique l'anthropologue Fabienne Hejoaka. Mais s'agissant du VIH/sida pédiatrique en Afrique subsaharienne, l'information se heurte à d'importantes barrières sociales, morales et institutionnelles ». Ainsi, sur le continent où les cas de VIH pédiatrique sont le plus nombreux, l'annonce constitue un défi majeur de la prise en charge. Faut de politiques nationales instituant des standards d'annonce, les pratiques varient d'un pays à un autre mais aussi au sein d'un même pays. Les soignants, peu ou pas formés, sont souvent les premiers réticents à révéler le diagnostic. Comme les parents des malades, ils craignent de terroriser les enfants en évoquant le sida ou que ceux-ci divulguent le secret de la maladie. Pour expliquer les traitements lourds et les fréquentes

visites à l'hôpital, ils se contentent souvent de circonvolutions autour des symptômes. Et nombreux sont les adolescents à seulement suspecter ce dont ils souffrent. De leur côté, les jeunes malades vivent difficilement l'annonce de ce verdict. Pour eux, il a toutes les chances de signer leur relégation sociale immédiate et à long terme. « La peur de la stigmatisation est plus forte encore que celle de la mort, note la chercheuse. Pour les enfants, s'ils ont le sida personne ne voudra plus les approcher ou jouer avec eux. Pour les adolescents, l'annonce, ou sa divulgation, ruinera leur vie affective et conjugale future ». De ce fait, le secret s'impose à tous. Les médecins se taisent, les parents gardent pour eux l'information, et les enfants, s'ils ont appris, n'en disent rien, pas même à leur très proche entourage. « Pourtant l'annonce est une étape nécessaire, affirme la spécialiste. Une fois passé le choc initial, elle permet de mettre du sens sur les maux, sur les traitements, de lever l'hypothèque insoutenable de la suspicion, d'intégrer des groupes de parole et finalement d'accepter la vie avec la maladie. »

Des études récentes montrent une meilleure observance des traitements chez les enfants informés. Idéalement, l'annonce, qui est un processus, doit reposer sur une information partielle précoce, pour expliquer simplement aux jeunes enfants la présence du virus dans leur organisme et la nécessité du traitement. Plus tard, et avant l'adolescence dont les questionnements propres interfèrent négativement avec le choc de l'annonce, l'information sera complétée par le nom de la maladie et davantage d'éléments sur ce qu'elle implique au plan clinique et social. « L'annonce du VIH aux enfants est un véritable défi de santé publique en Afrique et il doit être relevé malgré un grand dénuement en matière d'accompagnement psychologique des enfants, des parents et des soignants », conclut-elle. ●

Contact

fabienne.hejoaka@ird.fr
UMI TransVIHMI
(IRD, Universités Montpellier 1, Cheikh Anta Diop de Dakar et Yaoundé 1) et Centre de recherche clinique de Fann – Dakar.



Accompagnement psycho-social des enfants - Burkina Faso.

© IRD / F. Hejoaka