

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le mercredi 10 mai 2023
Par Mme KIZONZOLO DE BELLO Saënsie-Orlène**

L'adaptation de posologie chez l'enfant vivant avec le VIH

Membres du jury :

Président : DECAUDIN Bertrand, PU-PH en Pharmacie clinique au CHRU de Lille

Directrice de thèse : GOFFARD Anne, PU-PH en Virologie au CHRU de Lille

Assesseurs : AISSI Emmanuelle, PH en Infectiologie au CHU de Tourcoing
TAKENNE Serge, Docteur en pharmacie, Titulaire à Roubaix

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87

M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuel e	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87

M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Remerciements

Cette thèse est le fruit d'un travail long (un peu trop même ^^) et passionnant, qui aura rythmé mes dernières années. Elle est un clin d'œil aux grandes avancées pharmacologiques passées, un regard critique aux temps présents et une invitation franche aux innovations futures.

Toutefois, elle n'aurait été aussi bien rédigée si cela n'avait été grâce aux conseils et à la disponibilité de ma directrice de thèse, **Madame Anne GOFFARD** qui a répondu présente tout au long de cette rédaction et à l'accompagnement de **mon jury**, que je tiens tout particulièrement à remercier.

Au **Docteur Blandine MUANZA**, sans qui ce sujet n'aurait peut-être jamais vu le jour, merci de m'avoir accueillie dans ton service, d'avoir partagé avec moi ta passion pour l'infectiologie et de m'avoir prise sous ton aile.

A **Bruno DEGRELLE, Emmanuelle AISSI, François GOUYER et tous les membres de l'association STOP SIDA**, vous m'avez vu arriver en tant que jeune intervenante et aujourd'hui vous m'offrez la place de Vice-Présidente. J'espère vous rendre fière.

Mille mercis à mes proches pour leur soutien, leur amour, leur présence... et même leur impatience :

A mon père, Basilide, et ma mère, Chantal, qui m'ont laissée l'espace et la liberté suffisante pour être moi-même, tout en me rappelant qu'il est bon de terminer ce qu'on a commencé. **A mes frères, Yann et Pearlide, et leurs chères et tendres, Liliana et Mélanie**, qui ont pris le soin de m'emmener prendre l'air quand il se faisait rare, vous êtes ma plus grande richesse.

A mon deuxième cercle, mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, et toute cette grande famille qui m'a élevée, merci pour vos prières, votre présence et vos bons petits plats.

A mon QG, mes M&M'S, Matière grise, Dypso, les amis des quatre coins du monde. Aux amis des bancs de l'école et ceux qui m'ont rejoint après, merci pour les fous rires, les soirées sans fin, les voyages, et tous ces souvenirs.

A moi, celle d'il y a 10, 15 et 20 ans, et celle de demain. Trouver le moyen de vivre chaque étape et saison ne sera pas toujours chose facile, mais continue de rêver, de te dire que tout est possible, de t'en donner les moyens et d'être bien entourée. Des cimes de Mafate aux fonds marins de la Caraïbe, du bitume de nos routes à la terre battue de nos racines, merci pour ce que nous avons vécu, partagé et immortalisé. Ce n'est que le début !

Et parce qu'il est le seul par qui tout a commencé et tout finit, je rends grâce à **Dieu**, pour sa présence à mes côtés, pour son amour inconditionnel et pour ma foi qui plie, grandit mais ne rompt pas. (Ps. 23)

*« Les lions ne font que des lions. »
— Basilide K. DE BELLO*

Abréviations

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AES : Accident d'Exposition au Sang
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales
ARN : Acide Ribonucléique
ARV : Antirétroviraux
CDC : Centers for Disease Control
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
CNS : Caisse Nationale de Santé
CV : Charge Virale
ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbant Assay
EMA : Agence Européenne du Médicament
HAS : Haute Autorité de Santé
INI : Inhibiteur d'Intégrase
INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INtTI : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse
IP : Inhibiteur de la Protéase
IST : Infection Sexuellement Transmissible
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
OMÉDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique
PrEP : Prophylaxie de Préexposition
PTME : Prévention de la Transmission Mère-Enfant
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
TAR : Traitement Antirétroviral
TI : Transcriptase Inverse
TME : Transmission Mère-Enfant
UDI : Usagers de Drogues Injectables
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

REMERCIEMENTS	13
ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	16
I. VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH)	16
A. HISTOIRE DE LA DECOUVERTE DE L'INFECTION PAR LE VIH-1	16
1. <i>Découverte chez l'adulte</i>	16
2. <i>Découverte chez l'enfant et son mode de transmission</i>	18
B. PRESENTATION DU VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE	18
1. <i>Agent causal : taxonomie et structure</i>	19
2. <i>Cycle de réplication du VIH-1</i>	19
3. <i>Physiopathologie, réponse immunitaire et histoire naturelle de l'infection par le VIH-1</i>	21
C. EPIDEMIOLOGIE	24
1. <i>Prévalence du VIH-1</i>	24
2. <i>Incidence du VIH-1</i>	25
D. MODES DE TRANSMISSION	26
1. <i>Différents modes de transmission du virus</i>	26
E. DEPISTAGE ET SUIVI DE L'INFECTION PAR LE VIH	28
1. <i>Marqueurs virologiques</i>	28
2. <i>Stratégie diagnostique de l'infection et suivi</i>	29
F. TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIH	33
1. <i>Principes généraux de la thérapeutique antirétrovirale</i>	33
2. <i>Stratégie thérapeutique</i>	34
3. <i>Les principales classes d'antirétroviraux (ARV) et leurs effets indésirables</i>	35
II. ADAPTATION DE POSOLOGIE DANS LE TRAITEMENT DE L'ENFANT VIVANT AVEC LE VIH	40
A. DEFINITION DE L'ADAPTATION DE POSOLOGIE	41
1. <i>Définition</i>	41
2. <i>Intérêt de l'adaptation de posologie chez l'enfant</i>	43
B. SCHEMA THERAPEUTIQUE DE BASE CHEZ L'ENFANT ET SPECIALITES A DISPOSITION	50
1. <i>Schéma thérapeutique de référence</i>	50
2. <i>Spécialités disponibles chez l'enfant de moins de 12 ans</i>	53
C. LES PROBLEMATIQUES RENCONTREES DANS LE TRAITEMENT DE L'ENFANT VIVANT AVEC LE VIH : L'EXEMPLE DE DEUX PATIENTS	57
1. <i>Cas d'un problème lié à l'administration et l'absorption du traitement</i>	58
2. <i>Cas d'un problème lié aux effets indésirables</i>	60
D. NOUVELLES THERAPEUTIQUES ET EVOLUTION A VENIR	62
III. LE ROLE DU PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DE L'ENFANT VIVANT AVEC LE VIH	66
A. RELATION PARENTS – PHARMACIEN	67
B. RELATION ENFANT – PHARMACIEN (A PARTIR D'UN CERTAIN AGE)	68
IV. CONCLUSION	69
BIBLIOGRAPHIE	72
ANNEXES	76

Introduction

En 2021, sur les 38,4 millions de personnes qu'on estime vivre avec le VIH, 1,7 millions sont des enfants de moins de 14 ans. On estimait fin décembre 2021 à 28,7 millions, le nombre de personnes porteuses du VIH ayant accès à un traitement antirétroviral (48).

Bien que le nombre d'enfants nouvellement contaminés se soit réduit de moitié entre 2010 et 2021, passant de 320 000 à 160 000 nouveaux cas infantiles (50) grâce à la généralisation de la prévention de la transmission mère-enfant (PTME), le dépistage et le traitement n'ont pas suivi la même amélioration.

Si 90% des enfants infectés par le VIH vivent en Afrique subsaharienne (50), seulement 43% d'entre eux sont sous traitement antirétroviral (TAR). L'enjeu majeur, au niveau mondial, est donc de faire entrer les 57% d'enfants actuellement non traités dans un protocole thérapeutique. En Europe, et tout particulièrement en France, grâce à la prévention de la transmission mère-enfant, le nombre d'enfants et d'adolescents vivants avec le VIH est désormais de l'ordre de 1 000 enfants séropositifs, en 2018. Ces cas résiduels persistants résultent principalement de l'entrée sur le territoire d'enfants venant de zones endémiques, bien que de rares femmes enceintes réussissent à échapper au dépistage au cours de leur grossesse (43).

Si les adultes vivent et vieillissent de mieux en mieux avec le VIH, notamment grâce aux avancées thérapeutiques, l'objectif est le même pour la population pédiatrique séropositive. Malheureusement, les investissements fournis ne sont pas les mêmes et les problématiques rencontrées en matière de traitements, médicamenteux ou non, sont bien plus spécifiques et délétères en cas d'échec.

N.B. : le cas général est celui de la France sauf exception ou mention contraire, et celui du VIH de type 1.

I. Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

A. Histoire de la découverte de l'infection par le VIH-1

1. Découverte chez l'adulte

Le 5 juin 1981 sont décrits aux Etats-Unis les premiers cas d'une nouvelle maladie, le SIDA ou Syndrome de l'Immunodéficience Acquise (28). Elle se caractérise par l'apparition d'une immunodépression, entraînant la survenue de maladies opportunistes mortelles (4).

Différents signes cliniques et maladies rares sont retrouvés tels que l'amaigrissement, la fièvre, la lymphadénopathie, la pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* et, à cette époque, on observe une recrudescence de cas de sarcome de Kaposi. Ce sarcome est un cancer cutanéomuqueux donnant des taches épidermiques violacées (35).



Figure 1 : Patient souffrant d'un sarcome de Kaposi, lésions de la face.
© SPRINGER SCIENCE + BUSINESS MEDIA

Un signe biologique commun est retrouvé : la baisse du nombre de lymphocytes T CD4+. Ce signe va être une aide majeure dans la caractérisation de l'agent infectieux à l'origine du SIDA.

D'abord nommé **LAV pour Virus Associé à la Lymphadénopathie**, la lymphadénopathie étant un « syndrome inflammatoire des nœuds lymphatiques qui augmentent de volume et sont douloureux » selon le Dictionnaire médical de l'Académie de médecine (15) et, est considérée comme stade précurseur du SIDA. Le virus fut ensuite classé comme un HTLV (pour Human *T-lymphotropic virus*) de type III, de la famille des *Retroviridae*. En effet ce nouveau virus présente des caractéristiques communes aux HTLV, dont les modes de transmission : par voie sanguine, sexuelle et de la mère à l'enfant.

Par la suite, les centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) ont signalés des cas d'infections chez des patients hémophiles traités par des facteurs de coagulation contaminés. Cette information fut un élément important car les facteurs de coagulation ayant été filtrés, seuls les microorganismes de la taille d'un virus, de l'ordre du nanomètre, pouvaient être mis en cause.

En 1983, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, qui possèdent les technologies de laboratoire nécessaires, découvrent à l'Institut Pasteur de Paris celui qu'on nommera scientifiquement plus tard le Virus de l'Immunodéficience Humaine ou VIH. Il est finalement différent des HTLV de par sa morphologie et son antigénicité (28). On découvrira par la suite que les VIH dérivent des Virus de l'Immunodéficience Simienne (SIV, macaques, chimpanzés, gorilles etc.) retrouvés en Afrique et que leur origine relève d'un transfert zoonotique de l'animal à l'humain (65).

2. Découverte chez l'enfant et son mode de transmission

En juillet 1982, peu après la découverte du virus chez l'adulte, les premiers cas d'enfants malades nés de mères polytransfusées ou toxicomanes sont recensés. En mai 1983, les premières observations sont publiées dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* par James Oleske et al. d'un côté, et Arye Rubinstein et al. de l'autre (6). Quatre ans plus tard, l'OMS, qui avait mis en place une surveillance dans divers pays, recense plus de 400 cas de SIDA pédiatriques déclarés (62). D'abord considérée d'évolution sévère dans les premières années d'apparition, il a par la suite été mis en évidence une évolution bimodale avec une majorité des cas évoluant de façon similaire à ceux de l'adulte.

Avant l'arrivée des premiers tests de dépistage en 1984, le doute persiste sur le mode de contamination entre la mère et l'enfant car certaines mères asymptomatiques ne montrent pas de signes extérieurs de maladie. Après cela, le dépistage a permis l'identification et le suivi des futures mères séropositives, qu'elles soient asymptomatiques ou non (6).

Consécutivement, dans le but de «constituer un dispositif d'alerte pour surveiller, à partir du nombre le plus large d'enfants nés de mères séropositives, l'évolution du taux de transmission et des pratiques préventives en France et repérer la survenue de toxicité chez les enfants exposés en période périnatale aux antirétroviraux » (75), des études de cohorte voient le jour, dont l'Enquête Périnatale Française de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (EPF-ANRS) (74) qui, depuis sa création en 1997, a recensé plus de 24 000 grossesses à ce jour et a permis de mettre la lumière sur les différents modes de transmission de la mère à l'enfant, ainsi que, l'efficacité des moyens mis en œuvre.

Sur le territoire français, 4 cohortes ont été constituées avec l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) :

- L'Enquête Périnatale Française :
 - Les **cohortes ANRS CO1 et CO11** en rapport avec la femme enceinte et la transmission mère-enfant. Elles ont été initiées respectivement en 1997 pour l'une, et en 2005 pour l'autre.
 - La **cohorte ANRS CO10** en rapport avec l'enfant infecté et son évolution, initiée fin 2014.
- La **cohorte ANRS CO19 Couverte**, pour l'analyse du devenir des jeunes infectés pendant l'enfance, a elle débuté en 2010 (40).

B. Présentation du Virus de l'Immunodéficience Humaine

Le SIDA peut être causé par deux types de Virus de l'Immunodéficience Humaine, le VIH-1 et le VIH-2.

1. Agent causal : taxonomie et structure

a. Taxonomie

Les virus de l'immunodéficience humaine font partie de la famille des *Retroviridae*. Les *Retroviridae* se caractérisent par la présence d'une enzyme virale, la transcriptase inverse (TI, ou encore RT pour reverse transcriptase). Cette enzyme est capable de rétrotranscrire le génome d'ARN monocaténaire diploïde, de polarité positive, en ADN pour qu'il soit incorporé à celui de la cellule hôte, là où les transcriptases classiques transforment habituellement l'ADN en ARN. Cette transcriptase inverse a la particularité d'incorporer des erreurs, ce qui confère une grande variabilité génétique (30). Les VIH sont du genre *Lentivirus*, c'est-à-dire que les maladies qu'ils induisent sont à évolution lente. L'espèce *Human Immunodeficiency Virus* compte deux génotypes, le VIH-1, répandu mondialement, et le VIH-2, qu'on retrouve sur la côte ouest du continent africain, dont la taxonomie est identique mais dont l'origine zoonotique est différente (65).

N.B. : le VIH de type 1 étant le plus répandu, la suite du sujet sera traitée en se basant sur ce variant du virus de l'immunodéficience humaine, sauf mention contraire.

b. Structure du VIH-1

Les rétrovirus sont des virus enveloppés de 110 à 125 nanomètres de diamètre. L'enveloppe virale est une bicouche lipidique dans laquelle sont insérées des glycoprotéines virales associées en trimères :

- 2 molécules de gp120 responsables de l'attachement du virus à la cellule.
- 1 molécule de gp41 transmembranaire responsable de la fusion de l'enveloppe virale à la membrane cellulaire.

La capside, formée de protéine p24 qui sera sécrétée dans le sang, renferme le génome. Ce génome est constitué de deux ARN monocaténaires identiques associés à des enzymes virales : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase.

2. Cycle de réplication du VIH-1

Le cycle de réplication va se passer en différentes étapes :

• **Attachement viral**

La reconnaissance spécifique des protéines de l'enveloppe virale gp120 avec les récepteurs CD4 de la cellule cible va conditionner l'entrée virale. En effet, cet attachement entraîne un changement de conformation de la gp120 qui lui permet de se fixer à un corécepteur cellulaire présent à côté du récepteur CD4. Les principaux corécepteurs rencontrés sont :

- CXCR4 pour les lymphocytes T CD4+
- CCR5 pour les macrophages (25).

- **Fusion aux cellules-cibles CD4+**

Cette nouvelle conformation démasque la molécule de l'enveloppe virale gp41 qui, en se repliant sur elle-même, attire l'enveloppe virale vers la membrane cytoplasmique et active la fusion des membranes ainsi que la pénétration du virus. La capsid du VIH-1 se désagrège libérant son contenu dans le cytoplasme cellulaire. C'est la décapsidation (25).

- **Rétrotranscription dans le cytoplasme**

Cette étape est spécifique des rétrovirus. La transcriptase inverse remplit la fonction de 3 enzymes (25) :

- elle convertit l'ARN viral en une molécule d'ADN simple brin négatif, par la fonction d'ADN polymérase ARN dépendante
- elle hydrolyse le brin d'ARN par sa fonction RNase H
- elle copie l'ADN simple brin en un ADN proviral bicaténaire par sa fonction ADN polymérase ADN dépendante.

L'ADN double brin sera intégré dans le génome de la cellule infectée.

La transcriptase inverse a la particularité de ne pas être fidèle dans sa transcription, ce qui induit un grand nombre d'erreurs (1/10 000 copies) et, de ce fait, une grande variabilité génétique.

- **Intégration génomique dans le noyau**

L'ADN bicaténaire pénètre le noyau cellulaire par un import nucléaire encore très peu connu, propre aux lentivirus. Cela leur confère la capacité d'infecter les cellules en phase stationnaire, c'est-à-dire dont le noyau est intact. Il va ensuite former avec l'intégrase un complexe de pré-intégration qui lui permettra par la suite de s'intégrer au hasard au génome de la cellule cible. Cet ADN sera finalement transcrit en ARN viral qui sortira du noyau (25).

- **Production de nouvelles particules virales dans le cytoplasme**

L'ARN viral, une fois dans le cytoplasme de la cellule, va être traduit en ARN messagers à l'origine des nouvelles protéines virales. Celles-ci vont être assemblées par une protéase, c'est l'étape de maturation. Ces particules virales vont bourgeonner avec une partie de la membrane cellulaire à laquelle ont été préalablement fixées les protéines virales de surfaces gp120 et gp41. C'est la libération de nouveaux virions (25). Cette intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule hôte, entraînera une expression virale tout au long de la vie cellulaire.

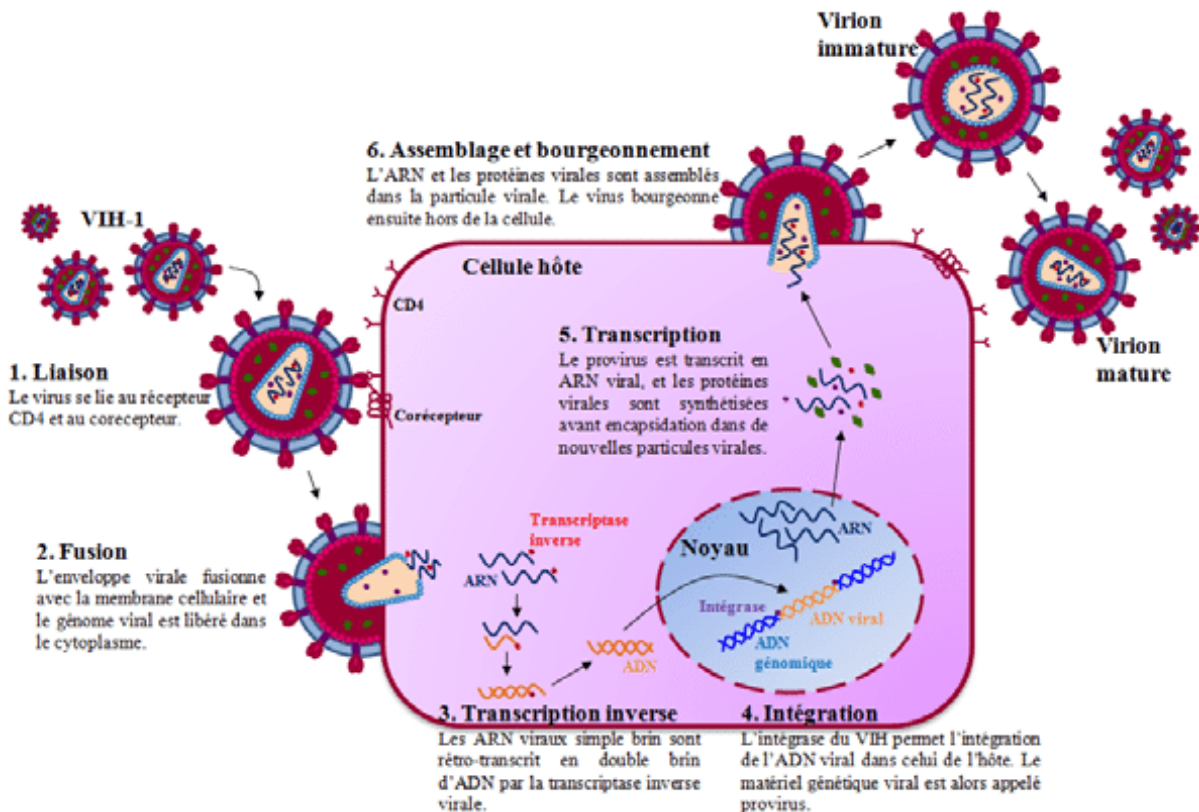


Figure 2 : Cycle de réplication du VIH-1(55).

3. Physiopathologie, réponse immunitaire et histoire naturelle de l'infection par le VIH-1

L'organisme possède un système de défense très efficace mais certains pathogènes réussissent à y échapper, c'est le cas du VIH-1. En effet, la particularité du virus va être d'aller infecter et s'accumuler dans des cellules immunitaires, et d'y créer des réservoirs cellulaires non accessibles.

a. Physiopathologie et réponse immunitaire :

Le système immunitaire fonctionne selon 2 modalités complémentaires (17) :

- L'immunité innée ou non spécifique, rapide mais peu durable. Elle va être la première ligne de défense immunitaire en cas de besoin et sera globalement représentée par des cellules de phagocytose telles que le macrophage et les cellules neutrophiles, dendritiques etc. Ajouter à cela, la production d'interférons primordiale dans la lutte contre les infections virales.
- L'immunité acquise ou spécifique, plus lente d'installation mais durable. Elle fera intervenir des cellules spécifiques, les lymphocytes.
 - Les lymphocytes B, producteurs d'anticorps spécifiques contre l'agent pathogène, aussi appelés immunoglobulines.
 - Les lymphocytes T (car ils sont arrivés à maturité dans le thymus) qui, au-delà des lymphocytes mémoires permettant une

réponse plus rapide en cas de nouveau contact avec le pathogène, vont principalement donner :

- les *lymphocytes T cytotoxiques* avec le marqueur protéique de surface **CD8** qui vont être supprimeurs de cellules infectées.
- les *lymphocytes T auxiliaires* avec le marqueur protéique de surface **CD4** qui vont être amplificateurs de la réponse immunitaire en activant les lymphocytes B.

C'est cette interaction lymphocyte T CD4 – lymphocyte B qui va être charnière dans la réaction immunitaire liée au VIH.

En effet, le lymphocyte B, lorsqu'il rencontre un élément étranger, en présente des fragments au lymphocyte T CD4 qui, s'il le reconnaît comme néfaste, va activer la réponse immunitaire.

Les virus de l'immunodéficience humaine ont la particularité de coloniser les cellules immunitaires présentatrices à leur surface du marqueur protéique CD4, qui va être le récepteur de la glycoprotéine gp120 du VIH-1. Cette fixation va entraîner l'entrée puis la cascade répliquative du virus. Les cellules cibles du VIH-1 sont les lymphocytes T CD4, mais également, les monocytes, les macrophages, les cellules microgliales et les cellules dendritiques. Le virus va progressivement se fixer à bons nombres de récepteurs CD4, en diminuant ainsi leur expression à la surface des cellules CD4, et diminuer tout simplement le nombre de cellules CD4 par leur mort cellulaire.

C'est cette diminution d'expression qui sera quantifiée lors du suivi de l'évolution de l'infection par le VIH et de l'efficacité des traitements.

En parallèle, le virus va échapper au système immunitaire en s'accumulant dans les cellules hôtes au repos, les lymphocytes T CD4 mémoires ou les macrophages, et y créer des réservoirs de virus latents (9), inaccessibles aux traitements antirétroviraux. Il y échappera également par la faible fidélité de la transcriptase inverse qui créera des mutations ponctuelles régulières. En l'absence de traitement, le taux croissant de virus de l'immunodéficience humaine va entraîner une diminution des défenses immunitaires et donc l'apparition de maladies opportunistes, de par la prolifération de bactéries, virus et autres, que le corps ne saura plus contenir.

La charge virale jouera donc un rôle crucial dans l'histoire naturelle de la maladie. En effet, elle sera indicatrice du taux de transmission du virus, mais aussi, dans les premières semaines, un signe précoce de l'infection avant d'être contenue et diminuée par la réaction du système immunitaire (25).

b. Histoire naturelle de l'infection à VIH-1 :

L'ARN viral est le marqueur le plus précoce, il peut être détecté dans le sang 7 à 10 jours après l'infection, par RT-PCR. Bien que la contamination puisse être possible avant, le diagnostic ne pourra se faire plus tôt (41). L'infection va ensuite évoluer en 3 phases :

❖ **La primo-infection**

Pendant cette phase aigüe qui dure jusqu'à 12 semaines (13), deux phénomènes évoluent en parallèle.

Premièrement, le virus va intensivement se répliquer dans les lymphocytes, présents dans le sang, et induire leur mort cellulaire, entraînant une augmentation de la présence virale dans le sang. C'est durant cette phase symptomatique de 14 jours maximum que des signes cliniques et biologiques très similaires à ceux de la grippe ou de la mononucléose sont mis en évidence, tels que les douleurs musculaires et articulaires, la fièvre, les adénopathies, les rashes, les nausées et fortes fatigues. Ces signes étant peu spécifiques, ils ne conduisent pas automatiquement à une consultation.

En même temps, la réponse immunitaire ciblée contre le VIH s'étant mise en place, la virémie (taux de virus dans le sang) va chuter et le taux de lymphocytes T CD4+ va de nouveau augmenter, mais sans retrouver ses chiffres d'origine à cause de la persistance d'une activité virale sous-jacente.

❖ **La phase de latence ou chronique**

L'infection par le VIH-1 est une infection chronique de par son évolution.

Le système immunitaire va lutter contre la présence du virus et faire chuter son taux, dans un premier temps par l'action cytotoxique des lymphocytes T CD 8+, puis la réaction immunitaire sera tout autant humorale que cellulaire, avec la lyse des cellules infectées. Cette phase sera donc globalement asymptomatique et, en fonction de la charge virale, de l'âge du patient et de l'efficacité de la réponse immunitaire, elle pourra durer jusqu'à 10 voire 12 ans. C'est durant cette phase que la déplétion en lymphocytes T CD4+ et l'épuisement du système immunitaire se fait.

❖ **Le stade SIDA ou Syndrome de l'Immunodéficience Acquise**

Cliniquement visible par une atteinte de l'état général (perte de poids importante, fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques) et l'apparition d'infections opportunistes, certaines d'entre elles, telles que la tuberculose, la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*, la toxoplasmose cérébrale, la cryptococcose, l'infection à Cytomégalovirus doivent orienter vers un dépistage du VIH-1 en parallèle. Il en est de même pour l'apparition de cancers tels que le sarcome de Kaposi.

Le stade SIDA se caractérise biologiquement par un pic de virémie, après essoufflement du système immunitaire, et la chute du taux de lymphocytes T CD4+.

Il y aura deux issues possibles, la survie avec ou sans séquelles grâce à l'instauration d'un traitement antirétroviral qui va diminuer la charge virale, en plus du traitement de la maladie opportuniste, ou la mort par épuisement total des défenses immunitaires, anémie et leucopénie. Chez l'enfant, en l'absence de traitement, la phase de latence et celle d'apparition de maladies opportunistes, signant l'entrée dans le stade SIDA, sont d'évolution bimodale.

La plupart auront une évolution de la maladie qui suit les courbes adultes, mais 10 à 15% d'entre eux évolueront rapidement dans la maladie avec l'apparition de maladies opportunistes, d'une encéphalopathie et une fin délétère à court terme (25).

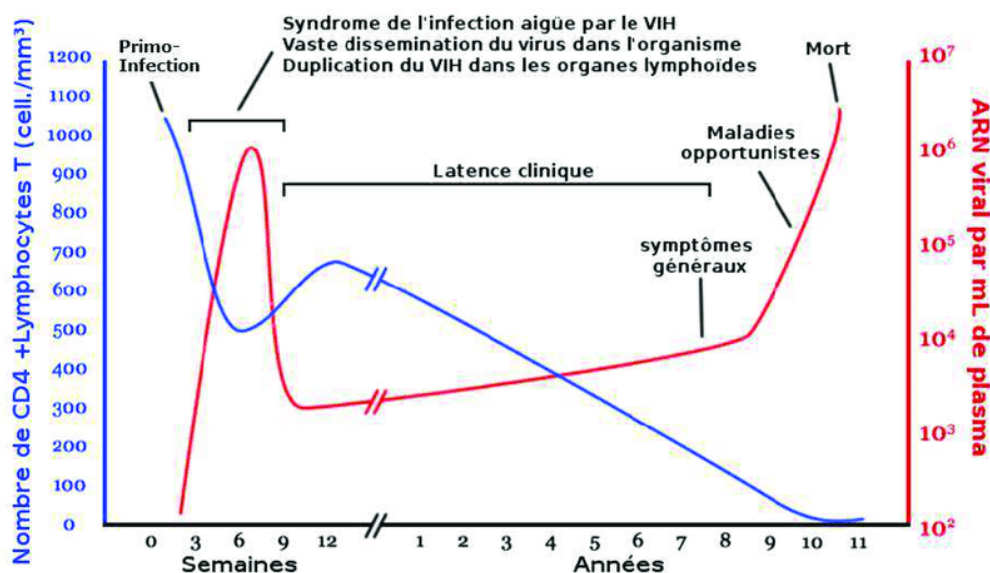


Figure 3 : Histoire naturelle de l'infection à VIH-1 (25).

C. Epidémiologie

L'infection par le VIH et le diagnostic du stade SIDA sont tous deux à déclaration obligatoire, anonyme et distincte depuis 2003. Il est désormais possible, depuis avril 2016, d'en faire la déclaration en ligne de manière électronique sur le site www.e-do.fr (49) (cf. annexe 1).

L'obligation des déclarations a un but épidémiologique, celui de suivre le nombre de découverte de séropositivité, le nombre de diagnostic du stade SIDA et les caractéristiques des personnes diagnostiquées(10).

L'étude de ces données permet d'évaluer l'évolution de la maladie, de développer des actions de prévention mais également de cibler les groupes de population les plus concernés.

1. Prévalence du VIH-1

- Prévalence dans le monde en 2021

D'après les estimations, en 2021, 38,4 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde, dont **1,7 millions d'enfants de moins de 15 ans**.

- Prévalence en France en 2018 - Comparaison métropole et DOM – TOM

En France, 150 000 personnes vivent avec le VIH, d'après les données de Santé publique France de 2018. La Guyane a la prévalence la plus élevée de France. Chez les personnes diagnostiquées en 2015, les rapports hétérosexuels restent le mode de contamination principal avec 54%, puis les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes pour 43% et enfin les usagers de drogues injectables (UDI) pour 2%(10).

2. Incidence du VIH-1

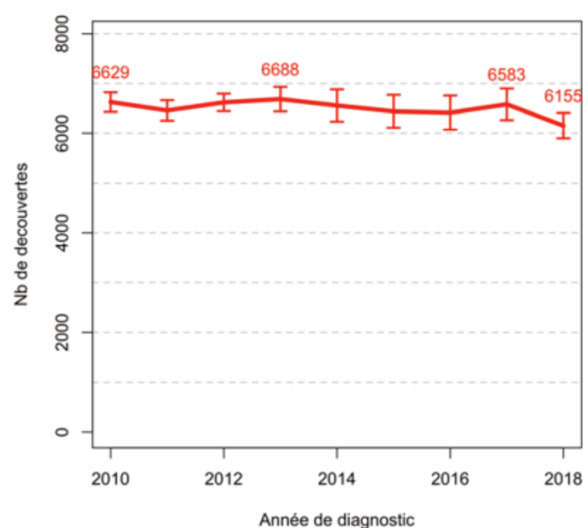
- Incidence dans le monde en 2021

En 2021, on estime à 4110 le nombre de personnes contractant le VIH-1 tous les jours, soit 1,5 millions de nouveaux cas sur l'année dans le monde. Chez les enfants, les nouvelles infections sont passées de 320 000 en 2010 à 160 000 en 2021, soit une diminution de 50% (48).

- Incidence en France en 2018 - Comparaison métropole et DOM – TOM

En 2018, 6200 nouveaux cas ont été recensés sur l'année. Ce chiffre concerne la métropole et les outre-mers, mais si on regarde de façon plus spécifique, il est le plus élevé en Guyane avec 109 nouvelles contaminations pour 100 000 habitants alors que ses voisines, la Guadeloupe, la Martinique et Mayotte ont un taux environnant les 20 cas pour 100 000 habitants.

Sur la métropole, c'est l'Île-de-France qui fait grimper la moyenne nationale avec un taux de 20 pour 100 000 habitants également.



Source : Santé publique France, DO VIH, données corrigées au 31/03/2019

Figure 4 : Nombre de découverte de séropositivité VIH-1 en France, entre 2010 et 2018 (10).

Epidémiologie des infections pédiatriques à VIH en France :

Par définition, en France, on considère la population pédiatrique comme celle concernant les enfants de moins de 15 ans. En moyenne depuis 2003, le VIH est découvert chez 48 enfants chaque année. Parmi ces enfants :

- 64% sont nés à l'étranger, essentiellement en Afrique subsaharienne,
- Parmi ceux nés en France, 95% (44) ont été contaminés par transmission materno-fœtale, ce qui représente entre 10 à 15 enfants par an.
- Les deux tiers ont été diagnostiqués avant l'âge de 2 ans.
- Que la mère ait été contaminée avant ou pendant la grossesse, dans la moitié des cas une prévention de la transmission mère-enfant avait été

mise en place par ARV. L'autre moitié correspond à des cas de dépistages maternels *post partum*.

D. Modes de transmission

1. Différents modes de transmission du virus

Pour que la contamination par les VIH soit possible, il faut qu'une quantité suffisamment importante de virus soit transmise d'une personne contaminée vers une personne naïve.

Certains fluides biologiques sont à l'origine de la transmission du VIH-1 (13) : le sang, le sperme et liquide séminal, les sécrétions vaginales et le lait maternel. La transmission ne se fera que si ces fluides contaminés sont en contact avec une muqueuse (rectale, buccale, vaginale principalement). Des quatre fluides biologiques vecteurs en découlent trois modes de transmission différents.

a. *Transmission par voies sexuelles*

- Définition

C'est le mode de transmission le plus répandu dans le monde à hauteur de 90% des cas dépistés (44). Le risque de transmission, en cas de rapport sexuel avec une personne infectée, varie selon la pratique. Ainsi on retrouvera, de la plus risquée à la moins risquée, et ce, toutes orientations sexuelles confondues : la pratique anale réceptive (on reçoit la pénétration), anale insertive (on pénètre l'autre), vaginale réceptive, vaginale insertive, et enfin, la fellation réceptive. Ceci expliquerait en partie le fait que la transmission lors de rapports hétérosexuels ait baissé, mais que celle lors de rapports homosexuels soit plus difficile à faire chuter.

Il est à noter que la fellation représente un taux de transmission très faible pour l'infection à VIH-1, qui est dû à la présence de micro-lésions buccales telles que les abcès, les boutons de fièvres, la gingivite etc. A l'inverse, la transmission lors d'une fellation est forte pour d'autres infections sexuellement transmissibles (IST), comme la chlamydia, la syphilis, l'herpès, le gonocoque, l'hépatite B.

En terme de contagiosité, en cas de rapport avec un partenaire séropositif, le risque de contamination est de l'ordre de 0.04% en cas de rapport oral, 0.05-0.15% en cas de rapport vaginal réceptif et 0.3-3% en cas de rapport anal réceptif (23).

Bien que ces taux semblent faibles, certains facteurs peuvent en augmenter le risque : partenaires multiples, stade du patient séropositif et charge virale, présence de lésions, infection concomitante à une ou plusieurs autres IST.

- Modes de prévention :

Un seul contact peut suffire à transmettre l'infection, raison pour laquelle il faut être informé et s'en protéger. L'information commence souvent à l'école, avec des campagnes d'éducation sanitaire, bien que trop peu nombreuses encore à ce jour, et

doit être relayée par les parents et les professionnels de santé autant que possible, dès que l'occasion se présente (24).

A l'heure actuelle il n'existe que 3 moyens possibles et à usage unique de se protéger des IST : le préservatif masculin, le préservatif féminin et la digue dentaire. Dans la prévention de la contamination sexuelle par le VIH, une prophylaxie de préexposition a été développée, la PreP (25). Elle consiste en la prise d'antirétroviraux chez des sujets non infectés mais très exposés au VIH, de manière préventive.

b. Transmission par le sang et dérivés

Le risque le plus important de transmission sanguine est pour les usagers de drogues intraveineuses (UDI), raison pour laquelle dans les années 1990, des seringues stériles puis des trousse de réduction des risques plus complètes, type Stéribox®, voient le jour. Elles permettent la prévention de la transmission de pathogènes par l'utilisation de matériel stérile. La transmission par le sang peut aussi concerner les transfusions sanguines et transplantations, mais ce risque est aujourd'hui quasi nul en France et dans les pays industrialisés, grâce au dépistage systématique lors des dons de sang et d'organes (15).

Les Accidents d'Exposition au Sang (AES) chez le professionnel de santé sont représentés par tout sang ou liquide biologique contenant du sang, et par assimilation tout liquide biologique potentiellement contaminant même s'il ne contient pas de sang, entrant en contact d'une muqueuse par coupure, piqûre ou projection. Depuis 2005, grâce aux précautions d'hygiène mises en place, il n'y a plus eu de déclaration d'AES professionnel avec séroconversion au VIH-1. Plus de la moitié des cas surviennent lors d'un manquement aux précautions standard d'hygiène.

En cas d'AES survenant avec un patient séropositif au VIH, le taux de séroconversion sera proche de 0,3% s'il n'est pas traité et d'autant plus élevé, voir maximal si sa charge virale est élevée et la blessure causée par une aiguille creuse contenant du sang est profonde (4).

c. Transmission mère – enfant

La transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant est responsable de 90% des infections chez l'enfant de moins de 15 ans. Elle se fait au cours de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement. C'est pour cette raison que des programmes de prévention de la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant (PTME) ont été mis en place dans les pays industrialisés, dont la France. Aujourd'hui en France, avec l'amélioration de la PTME, le taux de transmission est de moins de 1% (26).

- Différents moments de contamination possibles :

Bien que les mécanismes de contamination au cours de la grossesse soient assez peu connus, dans la TME, 3 périodes jouent un rôle différent dans la contamination.

Période *in utero* :

Survenant principalement au 3^e trimestre, la transmission durant cette période représente 35% des cas de contamination de la mère à l'enfant (14). Le placenta qui joue un rôle protecteur pourrait dans les dernières semaines de grossesse :

- permettre des échanges sanguins materno-fœtaux par des brèches placentaires
- permettre le passage du virus *via* le liquide amniotique
- laisser passer le virus par des cellules permissives telles que les macrophages placentaires.

Période *per partum* (pendant le travail et l'accouchement) :

Elle est la période de transmission la plus fréquente (65% des cas), pour autant les mécanismes restent encore mal connus. Plusieurs hypothèses sont avancées :

- Le contact du nouveau-né avec les muqueuses génitales contenant des particules virales libres et associées aux cellules, lors de son passage dans les voies génitales.
- Lors des contractions utérines, des microlésions placentaires se font, favorisant ainsi les échanges sanguins entre la mère et l'enfant. De plus, le risque augmente avec la durée de rupture des membranes, une rupture précoce de la poche des eaux est donc à éviter.
- Une infection par le liquide gastrique via la muqueuse intestinale peut être également en cause chez le nouveau-né.
- Le mode d'accouchement par voie basse, dans les cas de patientes non traitées ou non suivies. En effet, actuellement lorsque la prise en charge est bonne, le mode d'accouchement préconisé n'est plus la césarienne, la voie basse est autorisée.

Période *post partum* :

Ce mode de TME n'est quasiment représenté que par l'allaitement. En effet, les VIH sont présents dans le lait maternel sous forme libre et associé à des cellules.

E. Dépistage et suivi de l'infection par le VIH

1. Marqueurs virologiques

L'ARN viral plasmatique est spécifique des rétrovirus, il est obtenu à partir de l'ADN proviral (27). Il est détectable à partir de 10 jours après contamination. La protéine p24 forme la capsid virale et est sécrétée dans le sang au cours de l'infection environ 14-15 jours après le contage. Elle peut être détectée par ELISA. Les anticorps anti-VIH sont les anticorps dirigés contre le virus dont les premiers apparaissent à partir de 20 jours post-contamination.

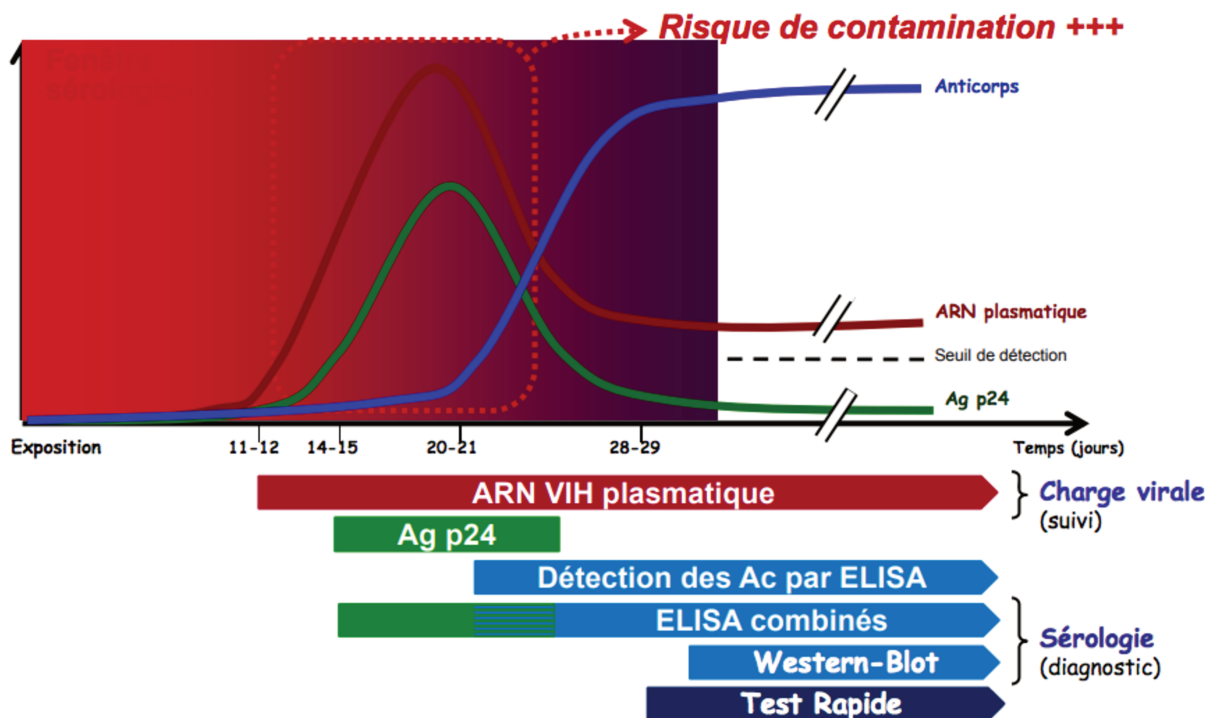


Figure 4 : Courbe d'évolution des marqueurs virologiques à l'infection par le VIH.

2. Stratégie diagnostique de l'infection et suivi

a. Chez l'adulte

Le diagnostic se fait en trois étapes :

▪ Test de dépistage

D'après l'arrêté du 28 mai 2010, depuis le 1^{er} octobre 2010, la loi impose désormais l'utilisation d'un *test ELISA combiné de 4^e génération* détectant les anticorps anti-VIH-1 et 2, ainsi que l'antigène p24 du VIH-1, comme test de dépistage de référence du VIH. Cette technique est devenue la technique de référence car étant très sensible, son taux de faux négatifs est quasi nul. Elle permet une meilleure détection des primo-infections par l'antigène p24 qui est présent avant les anticorps anti-VIH, dès J10 à J15 (28).

Si le test de dépistage est *négatif*, et si et seulement si il n'y a pas de risque d'exposition dans les 6 semaines précédant le test, alors il n'y a pas d'infection. Dans le cas contraire, il faut réitérer le test 6 semaines après l'exposition.

Si le test de dépistage est *positif*, il faudra confirmer cette positivité par un test de confirmation et refaire un deuxième test ELISA combiné de 4^e génération mais cette fois sur un 2^e prélèvement de sang. Cela permet d'écartier les erreurs d'identité.

▪ **Test de confirmation**

Test de référence pour la confirmation d'une séropositivité, le western-blot doit s'effectuer sur le premier prélèvement. Cette technique est très spécifique, ce qui lui permet d'écartier les faux positifs du dépistage. La différenciation entre les deux VIH se fait par la spécificité des anticorps. Le test de quantification de l'ARN viral plasmatique par RT-PCR est aussi un test de confirmation qui sera utilisé en priorité dans les cas de primo-infection (20) et de diagnostic chez le nouveau-né de mère séropositive, car la charge virale est détectable à partir de 8 à 10 jours après la contamination.

Que le test soit positif ou négatif, il faudra réaliser des tests complémentaires.

▪ **Tests complémentaires**

Il y aura principalement, la *recherche d'ARN viral plasmatique par RT-PCR* pour établir ou non une réplication virale, si cela n'a pas été déjà fait comme test de confirmation et l'*antigénémie p24 seule* en cas de primo-infection. La protéine p24 étant une protéine invariable de la capsid du VIH, sa présence dans le sang signe la présence du virus.

Tableau récapitulatif du dépistage du VIH :

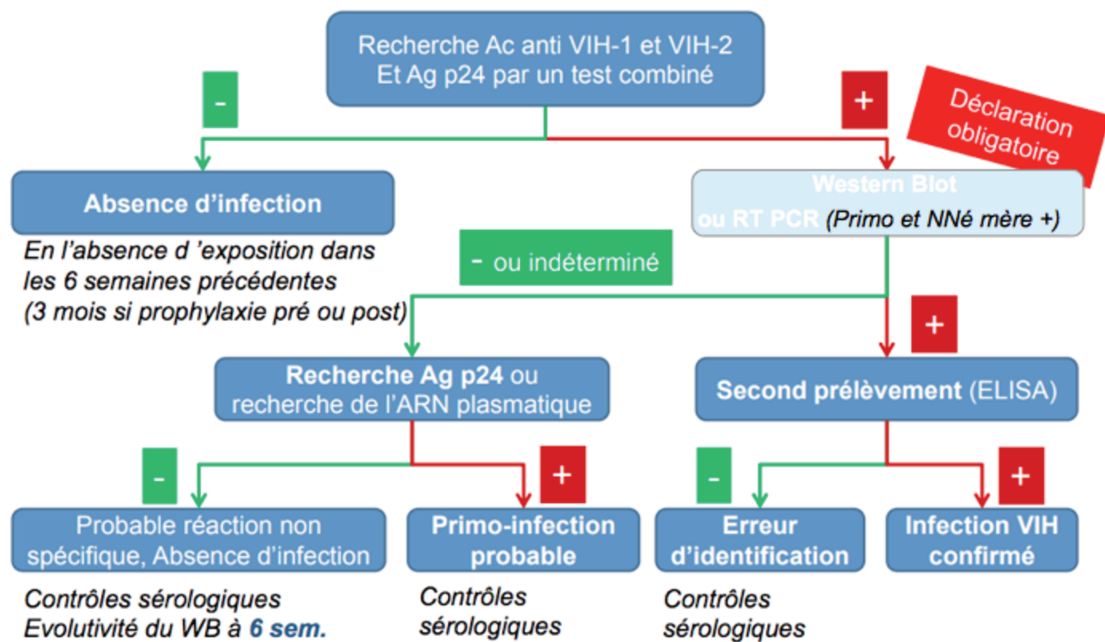


Figure 5 : Tableau décisionnel du dépistage du VIH actualisé (27) (20).

Le suivi de l'infection :

▪ **Charge virale plasmatique ou CV**

Elle quantifie le nombre de copies d'ARN viral présentes dans le plasma. Son taux est prédictif de la vitesse d'évolution de l'infection et elle permet de suivre l'efficacité thérapeutique.

Le traitement est jugé *efficace* si (29) :

- CV diminue d'au moins 2 log copies/ml à 1 mois,
- CV < 400 copies/ml à 3 mois
- CV indétectable à 6 mois.

Le traitement est jugé *non-répondant* s'il s'agit du premier traitement et que la CV réduit de moins de 2log copies/ml à 1 mois.

Le traitement est considéré en *échec initial* si après l'instauration, la CV reste détectable

- à plus de 200 copies/ml à 6 mois
- à plus de 50 copies/ml à 12 mois

En cas de remontée de la charge virale au-dessus des 50 copies/ml, après l'obtention d'une charge virale indétectable sur deux prélèvements consécutifs, on parle de *rebond virologique*.

▪ **Immunophénotypage des lymphocytes T CD4+ et CD8+**

L'immunophénotypage permet la détermination par cytométrie en flux (CMF) du taux de lymphocytes T CD4+ (LT CD4) et lymphocytes T CD8+ (LT CD8) présents dans le sang.

Le taux de CD4 étant corrélé à l'apparition de maladies opportunistes et donc à l'entrée en stade SIDA, plus il sera bas et plus il y aura de nouvelles manifestations cliniques et symptomatiques chez le patient. Ce taux permet de déterminer le pronostic du patient, d'indiquer l'importance de l'initiation d'un traitement et de compléter l'évaluation de l'efficacité du traitement antirétroviral.

Le suivi de la charge virale et de l'immunophénotypage lymphocytaire doit être régulier :

- tous les 6 mois, chez un patient non traité dont les CD4 sont supérieurs à 500/mm³,
- tous les 3 mois, chez un patient dont le taux de CD4 est entre 350 et 500/mm³,
- plus rapproché, chez un patient aux CD4 inférieur à 350/mm³ (30).

▪ **Recherche de résistance aux antirétroviraux**

Réalisée à 3 moments possibles (31) : la découverte de la séropositivité, l'instauration du traitement ou en cas d'échec thérapeutique, la recherche de résistance aux ARV peut se faire par deux types de tests.

- Les tests phénotypiques, qui recherchent la diminution de la concentration inhibitrice médiane de chaque antirétroviral, ne sont plus utilisés que dans le cadre de protocole de recherche.
- Les tests génotypiques permettent eux de rechercher une résistance transmise en observant les mutations dans les gènes de protéines cibles du traitement dont la transcriptase inverse, l'intégrase, la protéase, par séquençage de l'ARN ou de l'ADN proviral. Les mutations des gènes codant pour des protéines cibles sont dues à plusieurs causes. Le grand nombre d'erreur est dû à la *rétrotranscription*, les *mutations* produites par la cellule infectée, qui afin d'inactiver le génome viral, va utiliser une protéine qui va

introduire des erreurs dans le génome du VIH, c'est la protéine APOBEC. Et enfin, les *recombinaisons*. Lorsqu'une cellule sera infectée par deux virus différents, cette dernière va mélanger les deux génomes.

L'association de 3 molécules d'antirétroviraux, appelée trithérapie, permet de limiter les risques de résistances et d'optimiser l'efficacité thérapeutique.

b. Chez l'enfant de moins de 18 mois

Le diagnostic de l'infection :

Avant 18 mois, un nourrisson né de mère infectée par le VIH est porteur de ses anticorps maternels contre le virus, la recherche d'anticorps anti-VIH est donc vaine.

Dans ces conditions, le diagnostic sera réalisé par PCR sur un échantillon de sang total pour l'ADN viral ou par RT-PCR sur plasma pour l'ARN viral (32), qui est détectable 7 à 10 jours après le contage. La recherche de l'antigène p24 par un test ultrasensible peut être réalisé sur le plasma et non sur le sang total, mais elle passe désormais en second plan après la PCR. Ces tests peuvent aussi être réalisés sur des gouttes de sang séché, par prélèvement transcutané au talon ou au doigt avec une lancette.

La forte sensibilité de ces deux techniques, supérieure à 99% voire même, 100% chez le nourrisson de 3 mois, est équivalente.

Tout comme chez l'adulte, le diagnostic de positivité à l'infection ne pourra être posé qu'après la positivité de 2 tests réalisés sur 2 prélèvements différents. Le diagnostic de non-infection, sera lui posé après 2 prélèvements négatifs réalisés après l'âge de 1 mois et au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique pour l'un des deux tests.

A la différence de l'adulte, le nourrisson a un autre moyen de contamination possible : l'allaitement maternel. C'est pour cette raison qu'en cas d'allaitement, il faudra réaliser un test de dépistage dans les 3 mois suivants l'arrêt définitif de ce dernier (33).

Le suivi de l'infection :

Le suivi sera effectué par recherche du réservoir du VIH par PCR (ADN proviral) ou génome viral par RT-PCR à la naissance, 1 mois, 3 mois puis 6 mois de vie. De plus en plus d'experts recommandent également un dépistage sérologique systématique à l'âge de 18 mois pour un suivi virologique à long terme. Cela permettrait de dépister une éventuelle infection post-natale tardive causée par un allaitement dissimulé.

Il est à noter qu'après 18 mois, l'enfant ayant ses propres défenses immunitaires, les tests de diagnostic de référence doivent suivre les algorithmes standards de l'adulte, soit un test sérologique ELISA combiné de 4^e génération (26).

F. Traitement de l'infection par le VIH

1. Principes généraux de la thérapeutique antirétrovirale

a. Objectifs

La persistance du virus au sein de réservoirs tels que les lymphocytes T CD4 mémoires même lorsque la charge virale est indétectable, rend l'éradication impossible (18). Le traitement de l'infection par le VIH est donc un **traitement à vie et non curatif** ayant pour principal but de contrôler la réplication virale.

Les objectifs sont multiples :

- *Diminution de la morbidité et de la mortalité.*
- *Maintien d'une charge virale indétectable (pour limiter les résistances virales) et d'une immunité normale (CD4 > 500/mm³).*
- *Prévention et traitement des infections opportunistes.*
- *Amélioration ou préservation de la qualité de vie.*
- *Prévention de la transmission du VIH.*

Chez l'enfant, les objectifs principaux restent les mêmes que pour l'adulte. En particulier, l'obtention d'une charge virale plasmatique indétectable afin de bloquer l'évolution de la maladie et restaurer un bon fonctionnement du système immunitaire (référence). Il y a également une action de prévention de la sélection de mutations de résistance.

La particularité du profil pédiatrique est qu'en l'absence de traitement, l'évolution de l'infection a été observée comme étant de type bimodale (3) :

- Environ 15% des enfants infectés évoluent vers une forme précoce et sévère de la maladie, souvent associée à une encéphalopathie.
- Les 85% restants ont un profil évolutif plus similaire à celui de l'adulte avec un risque cumulé de SIDA de 4 à 5% par an.

b. Indications

Bien que de récentes études s'entendent à préconiser le traitement de toute population le plus tôt possible, chez l'adulte, le traitement sera induit d'office dans 2 cas de figure (20) :

- Si l'infection est symptomatique, peu importe le taux de CD4.
- Si le patient est asymptomatique mais qu'il présente un taux de CD4 inférieur à 500/mm³, c'est-à-dire que son système immunitaire n'est pas compétent.

Et une tolérance sera accordée aux patients asymptomatiques si le taux de CD4 est supérieur à 500/mm³. L'observance du patient et son adhésion seront à évaluer car il pourrait ne pas trouver d'intérêt à se traiter car il se sent bien.

Chez l'enfant, le groupe d'experts du CNS recommande la mise en place du traitement le plus rapidement possible de tout enfant étant séropositif au VIH afin d'éviter une forme précoce et sévère de l'infection (3).

Le problème majeur réside en la disponibilité de thérapeutiques ayant l'AMM chez l'enfant et d'autant plus, chez l'enfant de moins de 24 mois chez qui le traitement doit être instauré sans délai, c'est-à-dire, dans les 2 semaines suivant le diagnostic. Cela soulève un deuxième point : l'information, l'adhésion et la formation de la famille au traitement de l'enfant afin de ne pas retarder le traitement et que celui-ci ne soit ni interrompu, ni mal administré.

2. Stratégie thérapeutique

Le traitement antirétroviral, communément appelé trithérapie, repose sur l'association de 3 molécules.

Les **Inhibiteurs Nucléosidiques ou Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)**, respectivement INTI et INtTI mais communément rassemblés sous les **INTI**, ainsi que les **Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)** bloquent la réplication du virus en inhibant l'action de la transcriptase inverse dans la formation de l'ADN viral.

Les **Inhibiteurs de Protéase (IP)** limitent la production de nouveaux VIH en bloquant la synthèse de petites protéines virales indispensables à l'assemblage du virus.

Cette association peut être complétée par 3 autres classes de molécules, les **inhibiteurs de l'intégrase** ou **anti-intégrases (INI)** qui empêchent l'intégration du génome virale au génome cellulaire, les **inhibiteurs de fusion** qui bloquent la fusion entre membranes cellulaire et virale, et les **inhibiteurs du CCR5 ou anti-CCR5** qui eux se lient au récepteurs cellulaire CCR5 des lymphocytes CD4+ empêchant ainsi le passage membranaire du virus. Ces deux dernières classes n'étant pas utilisées chez l'enfant.

En première intention, on aura 2 associations possibles (3) :

- 2 INTI + 1 IP associé au ritonavir
- 2 INTI + 1 INNTI ou 1 INI

L'efficacité du traitement sera évaluée par deux paramètres, la charge virale et l'immunophénotypage lymphocytaire.

Chez l'enfant, les objectifs thérapeutiques, en France, sont globalement identiques à ceux de l'adulte mais la différence va réellement se trouver dans la limite du choix des molécules disponibles et leur utilisation. Cette spécificité sera plus amplement approfondie dans le chapitre II.B.

Après un premier test virologique positif chez l'enfant, les recommandations tendent à être de commencer le traitement antirétroviral (TAR) le plus rapidement possible et de réaliser un deuxième prélèvement en parallèle pour le test de confirmation (33).

Pour les enfants de *moins de 24 mois*, malgré un manque d'informations sur la pharmacocinétique et la tolérance des antirétroviraux, le traitement est à proposer précocement et systématiquement afin d'éviter l'évolution vers une forme sévère de

l'infection avec encéphalopathie, et ce quel que soit les valeurs des paramètres immunovirologiques (3). En effet, la balance bénéfique/risque est difficile à extrapoler car la majorité des études est faite sur des populations d'Afrique subsaharienne ou dont les conditions psycho-sociales ne sont pas transposables. Toutefois, il est recommandé de traiter précocement et sans interruption avec des molécules antirétrovirales qui seront, dans ce cas précis, souvent utilisées hors AMM pour l'âge de l'enfant, telles que le lopinavir/ritonavir.

Pour les enfants de *plus de 24 mois*, lorsque l'enfant est symptomatique (stade B ou C de la classification CDC (34)), il est recommandé d'introduire le TAR sans délai, dans les 2 semaines suivant le diagnostic, indifféremment des paramètres immunologiques ou virologiques. Lorsque l'enfant est asymptomatique ou peu symptomatique (stade A de la classification CDC), les paramètres immunovirologiques entrent en compte. On va déterminer le taux de lymphocytes CD4 et la charge virale.

Classification CDC de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents

Nombre de lymphocytes T CD4 +	Catégories Cliniques		
	A Asymptomatique Primo-infection	B Symptomatique Sans critères	C SIDA
> 500 / mm ³	A1	B1	C1
200-499 / mm ³	A2	B2	C2
<200 / mm ³	A3	B3	C3

Figure 6 : Classification CDC de l'infection VIH (3) – Détail des symptômes en fonction des différentes catégories en annexe 2 (34).

On instaurera un TAR dans les plus courts délais pour les taux de CD4 < 750/mm³ entre 2 et 3 ans (20% des cas), les taux de CD4 < 500/mm³ entre 3 et 5 ans (20% des cas) et les taux de CD4 < 200/mm³ après l'âge de 5 ans (15% des cas) (3).

A noter que pour la bonne réussite du traitement, il est important de mettre en œuvre toutes les mesures possibles d'accompagnement et d'adhésion au traitement impliquant la famille de l'enfant ou son responsable légal.

3. Les principales classes d'antirétroviraux (ARV) et leurs effets indésirables

Nous nous intéresserons tout particulièrement aux classes d'ARV utilisées chez l'enfant et leur utilisation possible ou non chez la femme enceinte.

1) Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) et Inhibiteurs Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse (INtTI)

Mécanisme et pharmacocinétique :

Ce sont des prodrogues (35), analogues d'acides nucléiques qui vont être activés par tri-phosphorylation pour entrer en compétition avec les nucléotides de l'ADN et bloquer la transcriptase inverse (TI) par un effet terminateur de chaîne.

De par leur temps de demi-vie court, le nombre de prises sera important.

L'élimination étant urinaire, la posologie sera fonction de la clairance de la créatinine sauf pour l'abacavir qui a une élimination mixte.

Ils passent la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la barrière foëto-placentaire (BFP)

Molécules et effets indésirables spécifiques (EI):

L'effet indésirable général retrouvé est la mitochondropathie due à l'inhibition de la polymérase mitochondriale à l'origine de la synthèse de l'ADNmt.

Cette inhibition altère les fonctions mitochondriales en particulier la production d'ATP (Adénosine TriPhosphate), fournisseur d'énergie cellulaire et aura pour conséquence la stimulation de la glycolyse anaérobie génératrice d'acide lactique.

Analogues nucléosidiques (INTI)

- Zidovudine AZT, analogue de la Thymidine

Premier antirétroviral à avoir été mis sur le marché, elle n'est plus utilisée qu'en combinaison avec la lamivudine du fait de son risque accru de développer des résistances quand utilisée seule. Elle présente comme principaux effets indésirables, une toxicité hématologique centrale par anémie ou pancytopenie, des atteintes musculaires et des lipodystrophies.

La zidovudine a pour avantage de ne pas être tératogène, elle **peut donc être utilisée chez la femme enceinte**, ce qui en fit une molécule de choix et de première ligne dans le traitement et la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant au départ.

- Emtricitabine FTC, analogue de la Cytosine
- Lamivudine 3TC, analogue de la Cytosine
- Abacavir ABC, analogue de la Guanosine

L'abacavir a un effet indésirable bien spécifique, le syndrome d'hypersensibilité cutanée sévère à l'abacavir associée à l'allèle HLA B5701. Il faut donc faire un typage de l'allèle HLA B5701 avant tout traitement et contre-indiquer cette molécule à toute personne porteuse de cet allèle car il y aura une hypersensibilité à cette molécule d'abacavir pouvant dans de rares cas (8%) entraîner la mort.

L'association abacavir-lamivudine ne peut être prescrite que si la recherche de l'allèle HLA-B*5701 est négative.

L'avantage des INTI est qu'ils sont non mutagènes et non tératogènes (35), ils **peuvent donc être utilisés chez la femme enceinte mais ils sont excrétés dans le lait donc à éviter en cas d'allaitement.**

Analogues nucléotidiques (INtTI) = Phosphonates

Le ténofovir existe sous deux formes :

- Ténofovir disoproxil TDF, analogue de l'Adénine

Il est la forme de ténofovir la plus utilisée surtout dans l'association courante avec l'emtricitabine FTC.

- Ténofovir alafénamide, non commercialisé seul.

Il est une forme développée pour diminuer la toxicité rénale et osseuse de la forme ténofovir disoproxil (36).

NB : en cas de DFG inférieur à 30 ml/min le ténofovir alafénamide (TAF) commercialisé uniquement en association est contre-indiqué, à l'inverse du ténofovir disoproxil (28).

2) Inhibiteurs non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)

Mécanisme et pharmacocinétique :

L'inhibiteur allostérique va se lier directement au site catalytique de la TI du VIH-1 entraînant une modification de ce site et donc une inhibition de l'enzyme.

Le métabolisme hépatique et l'élimination biliaire entrainera une adaptation de posologie en cas d'insuffisance hépatique.

Ils ont un effet inducteur enzymatique et un temps de demi-vie long (environ 25 h) par rapport aux INTI (36).

Molécules et effets indésirables spécifiques (EI):

- Névirapine NVP

Elle induit des réactions cutanées allergiques, il y aura donc nécessité d'une introduction à des posologies croissantes, et sa toxicité hépatique peut induire une hépatite cytolytique médicamenteuse.

La névirapine a, par contre, une bonne distribution dans le LCR, ce qui justifie son indication dans l'encéphalite à VIH. De plus, elle est non mutagène et non tératogène donc **utilisable chez la femme enceinte.**

- Efavirenz EFV

Il est à noter qu'il a des effets neuropsychiques et est **tératogène ce qui contre-indique son utilisation chez la femme enceinte.**

3) Inhibiteurs de Protéases (IP)

Mécanisme et pharmacocinétique :

Actifs sur les VIH-1 et 2, ils inhibent la maturation fonctionnelle des protéines virales. Ils sont actifs même sur les cellules au repos.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses car ils auto induisent puis inhibent les CYP450, cytochromes hépatiques qui les métabolisent. Les CYP450 représentent une grande famille d'hémoprotéines qui interviennent dans les réactions d'oxydoréduction de nombreuses molécules qu'elles soient endogènes ou exogènes, telles que les médicaments, augmentant ainsi leur polarité et donc leur élimination.

Une inhibition de ces CYP450 entrainerait donc une diminution de l'élimination des médicaments du corps, soit une prolongation de l'effet.

Une induction, à l'inverse, augmenterait l'élimination du médicament et donc en diminuerait l'effet (ex : le cas des œstroprogestatifs oraux), mais augmenterait aussi les risques de mutation.

Molécules et effets indésirables spécifiques (EI) :

Les IP ont pour effet indésirable commun d'induire des lipodystrophies qui se définissent par une redistribution du tissu adipeux du visage et des membres au niveau abdominal et endo-cervical. Ils peuvent aussi induire une insulino-résistance, ce qui nécessite une surveillance de la glycémie au cours de la grossesse. **Tous les IP peuvent être prescrits au cours de la grossesse du fait de leur faible passage placentaire.**

- Ritonavir RTV

C'est un inhibiteur enzymatique puissant utilisé comme booster en association à un autre IP pour en augmenter les concentrations et donc réduire les doses d'utilisation. Il cause majoritairement des neuropathies périphériques sensibles.

- Lopinavir LPV

Cet IP majeur n'existe que couplé au ritonavir sous le nom du KALETRA®.

- Darunavir DRV

Actif sur les souches résistantes aux autres IP, il est une association de choix avec le ritonavir comme booster. Même si les autres IP sont utilisables pendant la grossesse, il est actuellement de premier choix face aux autres (32).

- Atazanavir ATV

Moins actifs que le KALETRA® mais moins lipodystrophiant, il supporte 3 mutations.

- Tipranavir TPV

C'est un IP non peptidique, il supporte 7 mutations ce qui explique son utilisation en cas de résistance aux autres IP mais jamais en première intention.

Il présente une toxicité hépatique.

4) Inhibiteurs d'intégrase (INI)

Mécanisme et pharmacocinétique :

Ces molécules bloquent l'intégration du génome virale du VIH-1 dans celui de la cellule hôte, empêchant la production de nouveaux virions.

Molécules et effets indésirables spécifiques (EI) :

Ils ont une bonne tolérance générale.

- Raltégravir RAL
- Dolutégravir DTG

Chez la femme enceinte séropositive, la suspicion d'un risque de malformation du tube neural embryonnaire lié à sa prise, n'a pas été confirmée, ce qui a permis la levée de la non-recommandation du dolutégravir chez la femme enceinte.

« Sur la base de nouvelles données probantes sur les avantages et les risques, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande d'utiliser de préférence le dolutégravir (DTG) comme traitement contre le VIH de première et de deuxième intention pour toutes les populations, y compris les femmes enceintes et celles en âge de procréer. » (37,38)

- Elvitégravir EVG

Cette molécule n'est commercialisée qu'en comprimé combiné au ténofovir (alafénamide pour le GENVOYA® et disoproxil pour le STRIBILD®), à l'emtricitabine et à un booster, le cobicistat, qui inhibe spécifiquement le métabolisme par le CYP 450 3A4. De par son mécanisme inhibiteur, il aura l'inconvénient d'être inhibiteur enzymatique de CYP 450. La combinaison elvitégravir-cobicistat ne peut être utilisée qu'en présence d'une contraception efficace (39). En effet, en raison d'une réduction de l'exposition pharmacocinétique à l'elvitégravir et au cobicistat au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, il y a un risque accru d'échec virologique puis de transmission de l'infection du VIH de la mère à l'enfant.

Les Anti-CCR5 et Inhibiteurs de fusion ne sont pas utilisés chez l'enfant.

Comme énoncé précédemment, le traitement antirétroviral, appelé trithérapie, repose communément sur l'association de 3 molécules mais toutes ne peuvent pas forcément être associées. Ainsi, il est important de savoir que deux analogues du même nucléoside ne peuvent être associés car il y aura antagonisme, c'est le cas par exemple de l'emtricitabine FTC et la lamivudine 3TC. De même, il ne faudrait pas associer deux molécules ayant une toxicité commune car il y aurait additivité de la toxicité.

Selon les recommandations des autorités de santé, il existe désormais des associations de molécules de première intention et pour lesquelles, certains laboratoires ont réussi à en faire des médicaments combinés ne nécessitant parfois plus qu'une prise par jour.

On retrouvera souvent dans les deux combinaisons de choix, l'association de 2 INTI, ténofovir + emtricitabine ou abacavir + emtricitabine.

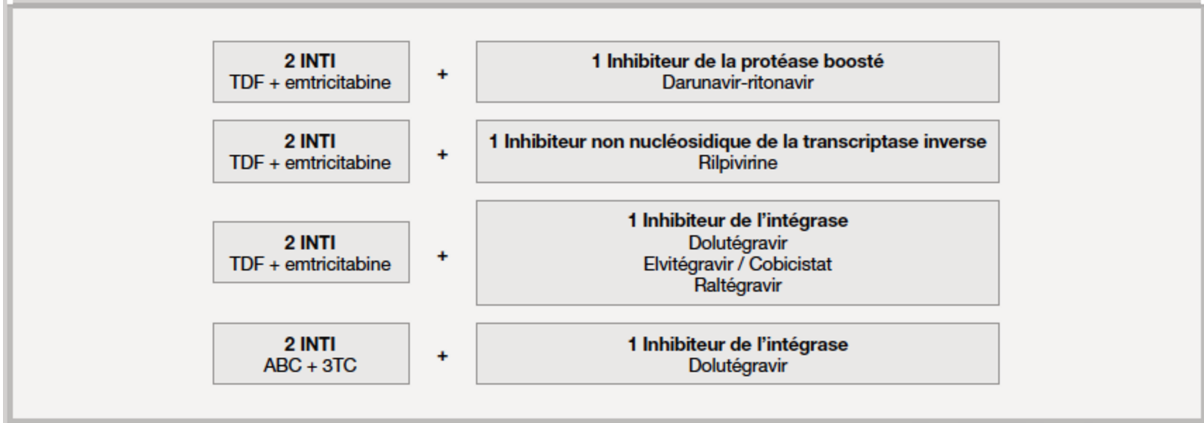


Figure 7 : Associations de première intention dans le traitement antirétroviral contre le VIH (28).

Depuis plusieurs années, l'émergence de spécialités comprenant l'association des trois molécules de la trithérapie en un seul comprimé, a fortement amélioré l'observance et, de fait, le traitement des personnes vivant avec le VIH. Pour ne citer que celles-là, le TRIUMEQ®, association de lamivudine, abacavir et dolutégravir, commercialisé depuis le 8 juin 2015 (40) et l'ODEFSEY®, combinaison de ténofovir alafénamide, emtricitabine et rilpivirine, commercialisé depuis le 15 janvier 2018 ne se prennent qu'en 1 seul comprimé par jour, tous les jours, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans ou 40 kg et 35 kg, respectivement. Le BIKTARVY® association de bictégravir, emtricitabine et de ténofovir alafénamide, a obtenu lui, l'AMM pour son utilisation chez l'enfant à partir de 6 ans et au moins 25 kg.

En date du 14 mars 2023, deux demandes étaient en cours d'étude pour obtenir le remboursement et l'agrément aux collectivités, après opinion favorable à l'extension de leur indication par le Comité des Médicaments à Usage Humain de l'EMA :

- le GENVOYA®, au dosage de 90 mg d'elvitégravir / 90 mg de cobicistat / 120 mg d'emtricitabine / 6 mg de ténofovir alafénamide, en comprimé pelliculé sécable, chez l'**enfant d'au moins 2 ans et 14 kg** (41),
- et le BIKTARVY®, au dosage de 30 mg de bictégravir / 120 mg d'emtricitabine / 15 mg de ténofovir alafénamide, en comprimé pelliculé sécable, chez l'**enfant à partir de 2 ans et pesant entre 14 et 24 kg** (42).

Cependant, à ce jour, aucune trithérapie de forme combinée, en une seule prise, n'est disponible chez l'enfant de moins de 6 ans en France, et très peu le sont chez l'enfant de moins de 12 ans.

II. Adaptation de posologie dans le traitement de l'enfant vivant avec le VIH

Grâce à la stratégie de prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant au cours de la grossesse, moins de 10 nouveau-nés naissent chaque année en

France en étant infectés par le VIH (3). Cependant, on ne peut se satisfaire de ce résultat. En effet, une fois le traitement instauré et l'étude de la toxicité maternelle effectuée, se pose la question de l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité foetale et néonatale des molécules choisies sur les enfants.

Le défi est aujourd'hui du côté du choix des molécules elles-mêmes et de leur adaptation dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique individuelle, spécialisée et la mieux tolérée possible pour les enfants traités par ARV.

A. Définition de l'adaptation de posologie

1. Définition

La posologie, du grec *posos* qui signifie « combien » (43), est l'étude du dosage et des modalités d'administration d'un médicament (voie et rythme d'administration). Les voies d'administration sont multiples, mais dans notre cas, nous ne nous pencherons que sur celle qui nous intéresse, la voie orale.

L'adaptation de posologie est une approche qui permet d'ajuster la posologie d'un médicament aux besoins du malade et à sa réponse au traitement, en fonction des concentrations circulantes de ce médicament ou ses métabolites. Pour cela, il faudra étudier les différents mécanismes influant sur le devenir du médicament, au travers de la pharmacocinétique qui est l'étude de la cinétique, de l'absorption, la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament, aussi appelé système ADME (44).

Le système ADME :

Absorption : En dehors des cas intravasculaires ne subissant pas cette étape, c'est le premier mécanisme que subit le médicament. Il va dépendre de 4 variables (45,46) :

- La formulation galénique : selon la formulation du médicament, il sera solubilisé plus ou moins rapidement dans le liquide gastro-intestinal. Par exemple, les sirops et formes effervescentes sont absorbés quasiment d'emblée alors que les formes solides devront au préalable être désagrégées. Cette désagrégation se fera à une vitesse propre à chacun, qui délivrera le principe actif à un moment donné.
- Les propriétés physicochimiques du principe actif : il faut qu'il soit assez soluble dans l'eau pour l'être dans les liquides gastro-intestinaux, suffisamment lipophile et de petite taille pour traverser la bicouche lipidique de la membrane digestive.
- La physiologie du tractus gastro-intestinal : l'absorption va être maximale au niveau de la partie intestinale plutôt que gastrique. Au niveau gastrique, la présence d'un bol alimentaire ou non peut avoir une influence.

- La biodisponibilité : c'est la vitesse à laquelle un médicament est absorbé et la fraction de la dose administrée parvient dans la circulation (46).
La biodisponibilité absolue est celle de la voie intraveineuse car la totalité de ce qui est administré atteint la circulation systémique. Toutes les autres biodisponibilités sont relatives.
On parlera de bioéquivalence entre deux médicaments lorsqu'ils présenteront la même biodisponibilité, c'est le cas par exemple d'un médicament princeps et son générique.

Distribution : Ce sont tous les échanges du médicament entre les tissus et la circulation sanguine (46). Au cours de ce mécanisme, il y aura apport mais aussi extraction du médicament de ses sites d'action. La substance va franchir des barrières membranaires par différentes diffusions : passive dans la majorité des cas, mais elle pourra être active et saturable dans le cas de la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme : Cette étape de transformation du xénobiotique implique de nombreuses réactions classées en 2 phases différentes (46) :

- Les réactions de phase I ou de fonctionnalisation telles que l'oxydation, la réduction etc., réalisées par les enzymes de la famille des cytochromes P₄₅₀.
- Les réactions de phase II ou de conjugaison telles que la glucuroconjugaison ou la sulfoconjugaison.

Ce métabolisme du médicament se fera à une vitesse qui va être variable en fonction de la génétique et des différences interindividuelles, des phénomènes d'inhibition / induction enzymatiques, entraînant des modifications individuelles.

Il est à noter que *l'inhibition enzymatique* étant un mécanisme compétitif entre deux substrats pour un même site enzymatique, on observera rapidement, dans les 24 h en général, une augmentation des effets du médicament, voire des effets indésirables, de par l'augmentation de la concentration en molécule active n'ayant pu être métabolisée.

A l'inverse, *l'induction enzymatique* augmente la métabolisation du xénobiotique. Il y aura une baisse progressive de l'effet thérapeutique mais qui sera plus lente que celle de l'inhibition, de l'ordre de 5 à 7 jours.

La quantification de la vitesse de métabolisme se fait par la clairance. Le foie étant considéré comme lieu principal du métabolisme des médicaments dans le corps humain, la clairance métabolique est généralement assimilée à la clairance hépatique.

Excrétion : Principalement réalisée par les reins par 3 mécanismes différents (46), elle peut quelques fois aussi être pulmonaire, sudorale ou lactée.

Les trois mécanismes rénaux à jouer un rôle sont :

- La filtration glomérulaire qui de façon passive va filtrer les fractions libres des médicaments au travers de la membrane glomérulaire.

- La sécrétion tubulaire proximale par transporteur qui réalise une excrétion rapide.
- La réabsorption tubulaire distale va réduire l'excrétion rénale du médicament par mécanisme passif.

La maturité rénale est donc une source de variabilité à prendre en compte dans les variations de l'élimination du médicament. En cas d'élimination majeure par le rein, une adaptation de la posologie sera nécessaire.

La particularité de l'excrétion lactée est l'importante différence de poids entre la mère et l'enfant allaité. En effet, une excrétion d'un petit pourcentage de la dose administrée à la mère peut se révéler significativement importante une fois rapportée au poids du nourrisson. C'est pour cette raison qu'en cas d'utilisation de certaines molécules durant l'allaitement, il est demandé de le suspendre ou de le faire en dehors des plages d'allaitement, si cela est possible.

2. Intérêt de l'adaptation de posologie chez l'enfant

Comme énoncé précédemment, nombreuses sont les variables possibles influant sur les concentrations systémiques d'un médicament. Si elles sont nombreuses chez l'adulte, elles le sont encore plus chez l'enfant. Il y a une importante variabilité métabolique et physiologique qui influe sur les étapes du devenir du médicament dans l'organisme d'un enfant.

Lorsqu'on parle de posologie chez l'enfant, au-delà des formes à dosage fixe, on ramène souvent la dose au poids (dose/kg) (44) ou à la surface corporelle (dose/m²).

a. Intérêt physiologique et métabolique

L'enfant est un terme général qui regroupe différents stades et ses particularités (47) :

- chez le nouveau-né :
La répartition de l'eau et des tissus adipeux est différente, ce qui va influencer sur les volumes de distribution des médicaments. De plus, la barrière hémato-encéphalique n'est pas encore arrivée à maturation, permettant le passage de certaines substances au niveau du système nerveux, pouvant avoir des effets toxiques. L'imprévisibilité de la bonne absorption par voie orale du médicament (régurgitations, refus de prise, etc.) et l'immaturité de certains organes dont le foie et les reins (44) imposent un ajustement des doses aux cours des premières semaines de vie.
- chez le nourrisson :
Un mois après la naissance, les réflexes de succion étant meilleurs et les problèmes de régurgitation souvent pris en charge, l'absorption par voie orale est donc meilleure.

Le foie et les reins poursuivent leur maturation, bien que les clairances soient encore supérieures aux valeurs adultes. Chaque nourrisson se développant à une vitesse très différente, la maturité diffère elle aussi.

- chez l'enfant :

Passé l'âge des deux ans, les systèmes hépatique et rénal sont arrivés à maturation (44). L'attention se porte cette fois, plus sur les répercussions possibles sur la croissance et le développement psychomoteur de l'enfant.

- chez l'adolescent :

La problématique se déplace et devient principalement liée aux variations hormonales qui peuvent être perturbées par la prise de médicaments, à l'hygiène de vie (alimentation, alcool, tabac, drogues) et à l'évolution en tant qu'acteur de sa propre santé.

b. Intérêt thérapeutique

Qui dit adaptation de posologie, dit formes galéniques adaptées, surtout en pédiatrie, et de ce fait, meilleure observance thérapeutique. L'observance étant la compréhension et la participation active d'un patient à son traitement.

Les enfants sont régulièrement exposés à des problèmes de iatrogénie médicamenteuse car en l'absence de solutions galéniques convenables ou d'études correctes du médicament dans la tranche d'âge adaptée, les soignants se retrouvent à devoir utiliser des techniques non évaluées, sur des médicaments utilisés dès lors hors AMM (44). On retrouvera très fréquemment comme pratique le broyage de comprimés, l'ouverture de gélules, la dilution. Tout cela va entraîner une majoration de l'erreur de dose, la biodisponibilité réelle chez l'enfant devenant incertaine. Cette erreur de dose est d'autant plus importante pour les principes actifs dont la marge thérapeutique est étroite.

Cependant, des listes référençant les médicaments écrasables ou non existent et sont mises à disposition des praticiens hospitaliers par le biais des observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques régionaux (OMÉDIT) (48).


Spécialité	Présentation	AMM chez l'enfant	Posologie	Modalités de préparation et d'administration
LAMIVUDINE				
EPIVIR®	Solution buvable 10 mg/mL	✓ A partir de 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • 3 à 12 mois : 10 mg/kg/j, en 2 prises • 12 mois à 25 kg : 10 mg/kg/j, en 1 ou 2 prises • A partir de 25 kg : 300 mg/j, en 1 ou 2 prises 	Seringue 1 graduation = 10 mg = 1 mL A conserver à température ambiante
EPIVIR® Et génériques	Comprimés 150 mg – 300 mg	✓ A partir de 14 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 3 à 12 mois : 10 mg/kg/j, en 2 prises • 12 mois à 25 kg : 10 mg/kg/j, en 1 ou 2 prises • A partir de 25 kg : 300 mg/j, en 1 ou 2 prises 	

Figure 8 : Liste des médicaments écrasables de juillet 2021 fournie par l'OMÉDIT Normandie. Exemple de l'EPIVIR® Lamivudine (48). Les comprimés de lamivudine sont écrasables, d'où le symbole du mortier non barré.

Exemple d'erreur :

Le médicament STRIBILD® composé de elvitégravir 150 mg, cobicistat 150 mg, ténofovir 245 mg et emtricitabine 200 mg est une association de 4 molécules utilisées dans la lutte contre l'infection au VIH-1. La posologie est d'un seul comprimé par jour chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans pesant plus de 35 kg.

C'est un comprimé pelliculé qui ne doit être ni croqué, ni écrasé. Son délitement dans un liquide n'est pas recommandé faute d'études, et surtout, car le Cobicistat et l'Elvitégravir sont quasiment insolubles dans l'eau (48). Ainsi, le fait d'écraser le comprimé et de le dissoudre dans de l'eau avant administration, entraînera très certainement une variation dans la distribution du traitement. Dans ce cas précis, l'OMÉDIT précise bien que « Tout mode d'administration qui n'est pas conforme aux recommandations du RCP est hors-AMM. Cette utilisation serait alors sous la responsabilité du médecin prescripteur et du pharmacien. »

L'intérêt de l'adaptation de la posologie en pédiatrie va donc principalement reposer sur deux éléments (49) :

- Une meilleure observance du traitement, tant par la simplification de l'administration des prises par le parent, que par une plus grande acceptabilité du médicament.
- Un dosage thérapeutique individuel efficace et une diminution de la iatrogénie médicamenteuse par la disponibilité de médicaments adaptés.

Pour parler d'adaptation de posologie en pédiatrie, il nous faudra tout d'abord aborder la question de la forme galénique adaptée. La forme galénique est la forme sous laquelle un principe actif et son excipient sont présentés en un médicament prêt à être administré (50). Il existe de nombreuses formes galéniques.

Chaque forme sera choisie en fonction du site d'action, de la durée (immédiate, prolongée ou retardée) et du malade (adulte, enfant, handicap), par le médecin. Dans notre sujet, nous nous pencherons sur les différents types de formes orales possibles chez l'enfant. Il y a les formes sèches, comprimés et gélules, et les formes liquides, souvent appelées buvables, qui sont les plus utilisées à l'heure actuelle chez l'enfant.

LES DIFFERENTES FORMES ORALES

Les formes buvables : Elles sont les formes les plus utilisées chez l'enfant (51) de par leur grande facilité d'administration par voie orale ou par sonde nasogastrique, par l'adaptation facile des doses en fonction du poids de l'enfant et l'acceptabilité modulable grâce aux arômes qui peuvent être ajoutés.

Ces formes permettent de palier au problème de déglutition chez l'enfant en bas âge ou présentant un handicap, et de contourner le problème d'étouffement lié aux formes sèches classiques utilisées chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Il existe différentes formes buvables (50) :

- Les solutions buvables sont définies par la Pharmacopée Européenne, comme des préparations liquides, claires et limpides, contenant un ou plusieurs principes actifs avec ou sans excipients et obtenues par dissolution d'un soluté, principalement, dans l'eau. Ce qui les distingue des suspensions est l'uniformité de la solution.

La solution buvable est administrée diluée ou pure.

- Les sirops sont une solution à grande teneur en sucre ou équivalent édulcorés pour les patients diabétiques, qui leur confère leur viscosité. Généralement, la concentration minimale en saccharose est de 45% m/m, mais un pourcentage de 65% m/m assure une protection antimicrobienne.

Ils sont administrés purs.

- Les suspensions buvables sont, d'après la Pharmacopée Européenne, définies comme des préparations liquides obtenues par dispersion d'un ou plusieurs principes actifs solides dans un solvant aqueux. Cela permet la dispersion d'une quantité plus importante de principe actif que dans les solutions et donc d'obtenir des préparations plus concentrées.

Il faudra donc impérativement mettre le mélange en suspension avant chaque utilisation en l'agitant.

Pour améliorer l'observance des formes buvables, on a étudié leur acceptabilité basée sur différents critères (52) : le goût (amer, sucré), la couleur (vive pour certains médicaments), l'odeur (familière et agréable), la palatabilité (capacité d'un aliment à être agréable au palais).

Une des pratiques courantes dans l'amélioration de l'acceptabilité des médicaments en pédiatrie est l'utilisation d'excipients pour masquer un goût désagréable, par

exemple par micro-encapsulation ou l'utilisation d'arômes ou d'édulcorants type saccharose.

Tableau récapitulatif des avantages et inconvénients des différentes formes liquides buvables :

Formes	SOLUTION et SIROP	SUSPENSION
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Formes multidoses homogènes - Concentration déterminée - Meilleure tolérance, absorption et rapidité d'action 	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivés insolubles en suspension sont plus acceptables que leurs dérivés solubles - Médicaments insolubles de mauvais goût plus faciles à avaler
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Altération plus rapide du fait de la mise en solution 	<ul style="list-style-type: none"> - Obligation d'agiter avant emploi - Dose moins exacte qu'avec une solution - Le stockage une fois la suspension reconstituée est moins stable (ajout de stabilisant) - Moins bonne palatabilité que les solutions

Les formes orales sèches :

Deuxièmes formes les plus utilisées chez l'enfant après les formes liquides buvables, les formes sèches se présentent sous différents types (50) :

- Les comprimés, obtenus par compression d'une poudre, peuvent être nus ou le plus souvent pelliculés (ou enrobés). Le pelliculage permet de masquer un goût ou une odeur désagréable mais également d'améliorer la palatabilité et la stabilité. Dans certains cas, cela permet de modifier la cinétique de libération du médicament comme pour les formes gastro-résistantes (pour éviter la dégradation par les sucs gastriques), les formes à libération modifiée, comme la libération prolongée dont la distribution est étalée tout au long de la journée, pour réduire le nombre de prises.

Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau, sauf pour quelques exceptions :

- ✓ les comprimés dispersibles et effervescents doivent être dissouts dans de l'eau au préalable,
- ✓ les comprimés à croquer ou mâcher,

- ✓ les comprimés sublinguaux aussi appelés comprimés lyocs. Ce sont des lyophilisats qui au contact de la salive vont fondre sous la langue. Le passage systémique et l'effet seront plus rapides.
- Les gélules, à la différence des comprimés, sont constituées d'une poudre renfermée entre deux enveloppes gélatineuses dures. Les enveloppes facilitent ainsi la déglutition, tout en masquant d'avantage un éventuel goût désagréable.
Il existe des gélules qui contiennent des microgranules à la place de la poudre, ce qui leur confère le pouvoir de libérer progressivement le principe actif sur 12 ou 24h. Ces formes à libération prolongée, comme pour le comprimé, vont permettre de réduire le nombre de prises et d'éviter des fluctuations de concentrations sanguines.

Bien qu'elles soient à avaler avec un verre d'eau, les gélules peuvent, pour certaines, être ouvertes puis le contenu dissout dans de l'eau ou sur de la nourriture, telle que de la compote ou du yaourt.

Les comprimés et gélules sont des formes à avaler d'une certaine taille ne pouvant pas être administrés chez un enfant de moins de 6 ans, du fait d'un risque important de fausse route (passage dans les voies respiratoires au lieu des voies digestives).

Dans les formes orales sèches, il existe aussi :

- Les poudres qui sont des particules fines de tailles variables, présentées généralement en sachet, à dissoudre dans un certain volume d'eau au moment de la prise.
- Les granulés qui sont un mélange de sucre et de principe actif présenté sous forme de grains uniformes. Ils seront, la plupart du temps, présentés en sachets pré-dosés et à diluer dans une quantité d'eau ou à ingérer sur un aliment type yaourt ou compote.

Tableau comparatif des formes sèches et buvables :

Formes	BUVABLE	SÈCHE
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Adaptation de posologie facilitée - Administration aisée - Pallient les problèmes de déglutition - Utilisables dans les sondes nasogastriques - Possibilité d'amélioration organoleptique → Augmente l'observance 	<ul style="list-style-type: none"> - Plus facile à transporter et utiliser - Plus stable dans sa conservation - Adaptation de l'administration par des formes sécables, orodispersibles et dispersibles. - Forme à libération prolongée (LP) limitant le nombre de prises - Enrobage pour masquer les goûts désagréables - Stabilité - Conditionnement monodose
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Goût difficile à masquer - Problème d'excipient - Conservation au réfrigérateur pour beaucoup de spécialités - L'encombrement du flacon - Volumes à avaler importants 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficulté d'adaptation de posologie car les dosages disponibles sont rarement adaptés à la pédiatrie - Risque d'étouffement chez l'enfant de moins de 6 ans dû à la taille des comprimés et gélules - Non adapté en cas de problèmes de déglutition

En pédiatrie, la forme galénique conditionne l'observance thérapeutique, qui est un prérequis à la bonne prise en charge du patient. Elle conditionne aussi en partie la capacité d'adaptation de posologie du traitement. En effet, la possibilité d'adapter les doses en fonction du poids ou au moins, d'une tranche d'âge à une autre, est importante.

C'est pour cela qu'aujourd'hui, chez les enfants atteints de pathologie lourde, une part du travail porte sur l'apprentissage précoce de la déglutition par un ergothérapeute dès 3 à 5 ans, et sur l'utilisation de mini comprimés de moins de 3mm de diamètre (53), dont la prise pourrait être envisagée dès l'âge de 6 mois.

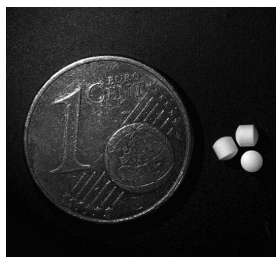


Figure 9 : Mini-comprimés de 2mm de diamètre à côté d'un pièce de 1centime d'euro (54).

Les mini-comprimés sont assez récents en la matière mais apportent déjà un bon compromis entre les formes buvables et solides. Ils permettent une adaptation du dosage en fonction de l'âge, de la masse et de la surface corporelle du patient, la dose est donc plus précise. De plus, leur petite taille permet d'améliorer leur administration en réduisant les contraintes liées à la déglutition.

Des études ont montré qu'il n'y avait pas de différences significatives entre la capacité de déglutition d'un mini-comprimé de 2mm de diamètre et celle d'un sirop dans les différentes tranches d'âge de 6 mois à 6 ans, à l'exception de rares différences mettant en évidence une supériorité de la forme solide (37).

Une étude de 2011 a même montré une supériorité de l'acceptabilité du mini-comprimé face au sirop de glucose (50).

Ces différentes études permettent de mettre en avant d'éventuelles nouvelles solutions dans la stratégie thérapeutique en pédiatrie, en particulier dans la stratégie d'adaptation de la posologie chez l'enfant vivant avec le VIH. En effet, cette infection est une maladie chronique qui impose un traitement à vie et donc des solutions à trouver et développer sur le long terme ou de manière curative.

B. Schéma thérapeutique de base chez l'enfant et spécialités à disposition

1. Schéma thérapeutique de référence

La stratégie thérapeutique chez l'enfant répond globalement au même objectif que chez l'adulte, celui de l'obtention d'une charge virale indétectable au long cours dans le but de :

- Bloquer l'évolution de la maladie,
- Maintenir ou rétablir une immunité,
- Prévenir les mutations entraînant des résistances.

En l'absence de traitement, chez l'enfant, l'évolution de la maladie va se faire comme chez l'adulte dans la majorité des cas. Pour le reste, environ 15% d'entre eux, l'évolution sera précoce, sévère et souvent associée à une encéphalopathie. Afin de lutter le plus tôt possible contre l'évolution vers une forme précoce et sévère de l'infection, et pour l'obtention d'une charge virale indétectable, le groupe d'experts sous la direction du professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS, recommande le traitement le plus rapidement possible de tout enfant infecté par le VIH (3). Cette recommandation est d'autant plus importante pour les enfants présentant des facteurs de risque.

Le traitement sera initié sans délai, dans les 2 semaines suivant le diagnostic pour :

- Les enfants de moins de 2 ans, dans le but de lutter contre le développement de la forme sévère et précoce à encéphalopathie.
- Les enfants symptomatiques.
- Les enfants asymptomatiques ou peu symptomatiques présentant :
 - un taux de LyT CD4 <750/mm³ entre 2 et 3 ans,

- un taux de LyT CD4 <500/mm³ entre 3 et 5 ans,
- un taux de LyT CD4 <200/mm³ après 5 ans.

Le traitement sera initié dans les 4 semaines a minima suivant le diagnostic pour les enfants ayant une infection neuroméningée à Cryptocoque ou à *Mycobacterium tuberculosis*.

Ces délais devant également permettre de préparer la famille à l'acceptation du traitement car c'est à elle que reviendra la charge de l'observance thérapeutique.

La prescription d'un test génotypique de résistance est nécessaire au moment du diagnostic de l'infection (ce qui ne doit pas pour autant retarder l'initiation du traitement) (3), compte tenu de la possibilité d'une résistance primaire virale transmise par la mère ou acquise au cours de la prophylaxie mise en place pendant la grossesse. Il est aussi nécessaire chez les enfants venant de zones endémiques et déjà exposés à un traitement antirétroviral.

Schéma thérapeutique selon les recommandations avant 2019

Le schéma thérapeutique de référence en février 2018 (3), repose sur l'utilisation de deux inhibiteurs nucléotidiques et/ou nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'un 3^e agent.

Classiquement les 2 INTI sont sélectionnés parmi l'abacavir, la zidovudine, la lamivudine, l'emtricitabine, en fonction de l'âge et du poids du patient.

Le 3^e agent, lui, diffèrera en fonction de la tranche d'âge :

- *Chez l'enfant de moins de 3 ans* : le lopinavir boosté par le ritonavir en raison de son utilisation bien connue en pédiatrie depuis des années. Il se présente sous 2 formes différentes, des comprimés de taille réduite et en suspension buvable.
- *Chez l'enfant de 3 à 6 ans* : le darunavir boosté par le ritonavir est le choix premier à faire car son mode d'administration est jugé plus simple. En effet, il peut être pris en dose unique journalière et existe sous forme de suspension buvable. De plus, il a une meilleure tolérance à court, moyen et long terme.
- *Chez l'enfant de plus de 6 ans* : l'évolution de l'AMM pour la molécule de dolutégravir qui est un inhibiteur de l'intégrase (INI) lui permet d'être utilisée chez les enfants à partir de 6 ans. Elle entre donc en première ligne comme 3^e agent dans le traitement de référence pour les enfants de 6 ans et plus. Le dolutégravir n'a pas besoin d'être boosté par le ritonavir, ce qui lui confère un avantage supplémentaire car le ritonavir peut, dans certains cas, interagir avec d'autres médicaments dans le cas d'une prescription concomitante. D'autres 3^e agents sont toujours possibles, le darunavir/r, l'atazanavir/r.
- *Chez l'enfant de plus de 12 ans* : le dolutégravir est la 3^e molécule de choix.

Bien que ceci soit le schéma thérapeutique de référence, il existe d'autres alternatives entre les molécules, comme présenté dans le tableau ci-dessous.

Age		<3 ans	3-6 ans	6-12 ans	≥ 12 ans
Traitement préférentiel	Association d'INTI	ABC + 3TC (ou FTC)			ABC*+3TC ou FTC+TAF (≥35 kg) ‡
	3 ^{ème} agent	LPV/r	DRV/r	DRV/r ou ATV/r ou DTG	DTG ou EVG/cobi (≥35 kg) ou RPV‡* (≥35 kg) ou DRV/r ou ATV/r
Alternatives	Association d'INTI	3TC (ou FTC) + ZDV ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine)			
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	NVP** ou RAL***	LPV/r EFV ou NVP** ou RAL***	RAL*** EFV ou LPV/r	

ZDV = zidovudine; ABC = abacavir; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV = atazanavir/ritonavir; DRV = darunavir/ritonavir; TAF : tenofovir Alafenamide; NVP = nevirapine; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutegravir; EVG = elvitegravir; cobi = cobicistat; ATV = atazanavir. RPV=rilpivirine

*en l'absence d'HLA B57*01 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC) ;

**éviter l'association NVP avec ABC

***à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles (voir texte)

‡ sous forme combinée avec elvitegravir/cobicistat ou rilpivirine

‡*si CV < 5 log10 copies/ml

Figure 10 : Schéma thérapeutique selon les recommandations avant 2019 (43).

Schéma thérapeutique selon les recommandations de l'OMS de 2019

Le 22 juillet 2019, l'OMS, sur la base de nouvelles données, place la recommandation d'utiliser le dolutégravir comme première et deuxième intention pour toutes les populations, ainsi que la femme enceinte (38).

Cette recommandation fait suite à une mise en garde suite à l'augmentation du risque de malformations du tube neural chez les nourrissons nés de mères sous ce traitement au moment de leur grossesse. A la suite de cette mise en garde, deux essais cliniques de grande ampleur comparant l'efficacité et l'innocuité de l'éfavirenz et du dolutégravir ont permis d'établir que le dolutégravir :

- est plus efficace que les autres molécules antirétrovirales
- est plus facile à prendre que les autres molécules antirétrovirales
- induit moins d'effets secondaires indésirables
- présente une barrière génétique élevée au développement de pharmacorésistances.

Ce sont ces résultats qui ont entraînés une mise à jour des lignes directives des recommandations de l'OMS, en 2019 (55). La malformation du tube neural en cas d'utilisation de dolutégravir reste, néanmoins, toujours à surveiller. Le dolutégravir a un réel intérêt dans la PTME car il passe la barrière foeto-placentaire, surtout au 3^{ème}

trimestre et il passe aussi dans le lait maternel pour être retrouvé dans le plasma de l'enfant.

NB : Ces recommandations et associations thérapeutiques ne sont valides qu'en l'absence de co-infection.

2. Spécialités disponibles chez l'enfant de moins de 12 ans

En pédiatrie, près des trois quarts des médicaments utilisés n'ont pas été évalués chez l'enfant. Devant le manque d'études et de demandes d'autorisation pour des médicaments à usage pédiatrique, des problèmes tels que le sous dosage et l'inefficacité qu'il implique, le surdosage et la toxicité impliquée, ainsi que l'absence du bénéfice lié aux avancées thérapeutiques, ont été mis en évidence. C'est dans ce contexte, que le 27 décembre 2006, paraît au Journal officiel de l'Union Européenne, le règlement n° 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique (56). Cette mise à jour de réglementation a pour but de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique, de garantir une éthique et une haute qualité des essais cliniques pédiatriques, un bon encadrement des autorisations de mise sur le marché de ces médicaments et d'améliorer la mise à disposition des informations relatives à l'utilisation des médicaments chez l'enfant.

Pour se faire, différentes mesures ont été mises en place en accord avec les entreprises du médicament :

- 1) L'obligation de déposer un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) auprès du Comité Pédiatrique Européen (PedCO) en échange d'une récompense financière pour les entreprises pharmaceutiques qui s'engagent. Le PIP est un programme de recherche et développement qui a pour but de garantir la collecte de données nécessaires à la détermination des conditions d'utilisation d'un médicament dans le traitement pédiatrique.
- 2) Le soutien au développement du European Pediatric Network qui est un réseau européen d'investigation clinique pour les médicaments pédiatriques.
- 3) L'amélioration de l'accès aux informations sur les médicaments en pédiatrie avec la mise en place de deux bases de données :
 - EUDRACT : base de données européennes sur les essais cliniques en pédiatrie
 - EUDRAPARM : base des médicaments autorisés en pédiatrie sur le territoire européen

Cinq ans après la publication de ce règlement, 1334 plans de développement pédiatriques ont été proposés pour autorisation devant l'Agence Européenne des Médicaments et 88 essais cliniques ont été menés en pédiatrie, ce qui représente environ 10% des essais cliniques autorisés en France.

A l'heure actuelle, les principales spécialités disponibles chez l'enfant de moins de 12 ans sont :

Abrév	Molécules	Âge minimal AMM	Formes galéniques disponibles	Posologies selon l'AMM										
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)														
ABC	Abacavir ZIAGEN® (possibilité de prise unique quotidienne à partir de 3 mois)	3 mois	Solution buvable 20 mg/ml Cp 300 mg	8 mg/kg x2/j (max 300 mg x2/j) 14-19 kg : ½ cp x2/j ou 1 cp/j 20-25 kg : ½ cp matin et 1 cp le soir ou 1,5 cp en 1 fois > 25 kg : 1 cp matin et soir ou 2 cp en 1 fois										
FTC	Emtricitabine EMTRIVA®	4 mois	Solution buvable 10 mg/ml Gél 200 mg	6 mg/kg x1/j (max 240 mg /j) >33 kg : 1 gél/j (bioéq. gél/sol. buv = 200/240)										
3TC	Lamivudine EPIVIR® (possibilité de prise unique quotidienne à partir de 3 mois)	3 mois	Solution buvable 10 mg/ml Cp 150 mg (sécable), 300 mg (non sécable)	Chez le nourrisson : <8 semaines : 4 mg/kg/j 8 à 16 semaines : 5 mg/kg/j 16 à 25 semaines : 6 mg/kg/j puis 5 mg/kg x 2/j ou 10 mg/kg en 1/j si enfant de plus d'1an (max 150 mg x2/j) 14-19 kg : ½ cp de 150 mgx2/j ou 1 cp/j 20-24 kg : ½ cp de 150 mg matin et 1 cp soir ou 1,5 cp/j >25 kg : 1 cp de 150 mg x2/j ou 1 cp de 300 mg en 1 prise										
TDF	Ténofovir disoproxil VIREAD®	2 ans	Granulés 33 mg/c-mesure Cp (délitable dans de l'eau, du jus)	6,6 mg/kg x1/j 10-12 kg : 65 mg = 2 cuillers/j 12-14 kg : 82 mg = 2.5 cuillers/j 14-17 kg : 98 mg = 3 cuillers/j 17-19 kg : 114 mg = 3.5 cuillers/j 19-22 kg : 131 mg = 4 cuillers/j 22-24 kg : 147 mg = 4.5 cuillers/j 24-27 kg : 163 mg = 5 cuillers/j 27-29 kg : 180 mg = 5.5 cuillers/j 29-32 kg : 196 mg = 6 cuillers/j 32-34 kg : 212 mg = 6.5 cuillers/j 34-35 kg : 229 mg = 7 cuillers/j >35 kg : 245 mg = 7.5 cuillers/j										
			<table border="1"> <tr> <td>Ténofovir disoproxil</td> <td>Fumarate de ténofovir disoproxil</td> </tr> <tr> <td>123 mg</td> <td>150 mg</td> </tr> <tr> <td>163 mg</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>204 mg</td> <td>250 mg</td> </tr> <tr> <td>245 mg</td> <td>300 mg</td> </tr> </table>	Ténofovir disoproxil	Fumarate de ténofovir disoproxil	123 mg	150 mg	163 mg	200 mg	204 mg	250 mg	245 mg	300 mg	6-12 ans et 17-22 kg : 1 cp de 150 mg/j 6-12 ans et 22-28 kg : 1 cp de 200 mg/j 6-12 ans et 28-35 kg : 1 cp de 250 mg/j ≥12 ans et >35 kg : 1 cp de 300 mg/j
Ténofovir disoproxil	Fumarate de ténofovir disoproxil													
123 mg	150 mg													
163 mg	200 mg													
204 mg	250 mg													
245 mg	300 mg													

ZDV	Zidovudine RETROVIR®	1 ^e jour	Solution buvable 10 mg/ml Gél 100 mg, 250 mg (NB : existe en solution IV perfusable)	4-8 kg : 12 mg/kg x2/j 9-29 kg : 9 mg/kg x 2/j (max 300 mg x2/j) 8-13 kg : 1 gel de 100 mg x2/j 14-21 kg : 1 gel de 100 mg matin + 2 gel de 100 mg soir 22-28 kg : 2 gel de 100 mg x2/j ≥28 kg : 1 gel 250 mg x2/j		
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)						
EFV	Efavirenz SUSTIVA®	3 mois	Gél 50 mg, 100 mg, 200 mg (la gélule peut être ouverte et son contenu administré avec de la compote, du yaourt ou du lait maternisé) Cp 600 mg	3,5 à < 5 kg	100 mg	1 gel de 100 mg
				5 à < 7,5 kg	150 mg	1 gel de 100 mg + 1 gel de 50 mg
				7,5 à <15 kg	200 mg	1 gel de 200 mg
				15 à < 20 kg	250 mg	1 gel de 200 mg + 1 gel de 50 mg
				20 à < 25 kg	300 mg	3 gel de 100 mg
				25 à < 32,5 kg	350 mg	3 gel de 100 mg + 1 gel de 50 mg
				32,5 à < 40 kg	400 mg	2 gel de 200 mg
				≥ 40 kg	600 mg	1 cp de 600 mg ou 3 gel de 200 mg
NVP	Névirapine VIRAMUNE®	2 mois	Solution buvable 10 mg/ml Cp 200 mg (en initiation ou entretien)	≤ 8 ans : 4 mg/kg x1/j pendant 2 semaines puis 7 mg/kg x2/j > 8 ans : 4 mg/kg x1/j pendant 2 semaines (max. 200 mg/j) puis 4 mg/kg x2/j (max. 200 mg x2/j)		
		3 mois pour la forme LP	Cp LP 400 mg (uniquement en entretien)	En cp LP : (à n'utiliser qu'après la période d'initiation de 2 semaines) < 8 ans et 12.5-17.8 kg : 200 mg x1/j < 8 ans et 17.9-24.9 kg : 300 mg x1/j < 8 ans et ≥ 25 kg : 400 mg x1/j ≥ 8 ans et 17.9-31.2 kg : 200 mg x1/j ≥ 8 ans et 31.3-43.7 kg : 300 mg x1/j ≥ 8 ans et ≥ 43.8 kg : 400 mg x1/j		
Inhibiteurs de la protéase (IP)						
ATV	Atazanavir REYATAZ®	6 ans	Gél 200 mg, 300 mg	15-35 kg : 200 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) > 35 kg : 300 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j)		

DRV	Darunavir PREZISTA®	3 ans et 15 kg	Suspension buvable 100 mg/ml Cp 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg	<p>Patient naïf d'antirétroviraux Suspension buvable : 15-30 kg : 6 ml x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) 30-40 kg : 6.8 ml x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) ≥ 40 kg : 8 ml x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j)</p> <p>Comprimés : 15-30 kg : 600 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) 30-40 kg : 675 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) ≥ 40 kg : 800 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j)</p> <p>Patient prétraité par des antirétroviraux (possibilité d'administration en 1 prise/j si absence de mutation de résistance au darunavir, virémie VIH-1 < 5 log₁₀, CD4 > 100 / mm³) Suspension buvable : 15-30 kg : 3.8 ml x2/j (+ ritonavir 50 mg x2/j) ou 6 ml x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) 30-40 kg : 4.6 ml x2/j (+ ritonavir 60 mg x2/j) ou 6.8 ml x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) ≥ 40 kg : 6 ml x2/j (+ ritonavir 100 mg x2/j) ou 8 ml x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j)</p> <p>Comprimés : 15-30 kg : 375 mg x2/j (+ ritonavir 50 mg x2/j) ou 600 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) 30-40 kg : 450 mg x2/j (+ ritonavir 60 mg x2/j) ou 675 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) ≥ 40 kg : 600 mg x2/j (+ ritonavir 100 mg x2/j) ou 800 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j)</p>
LPV/r	Lopinavir boosté par le ritonavir KALETRA®	2 sem.	Solution buvable 80 mg lopinavir / 20 mg ritonavir /ml Cp 100 mg / 25 mg, 200 mg / 50 mg (à ingérer intact)	<p>14j à 6 mois : 300 mg lopinavir/m² x2/j >6 mois à <18 ans : 230 mg/m² x2/j (max 400 mg x2/j) ou 300 mg/m² chez l'enfant prétraité ou en coadministration avec éfavirenz/névirapine</p> <p>En fonction de la surface corporelle : 0,5-0,9 m² : 200 mg x2/j 0,9-1,4 m² : 300 mg x2/j ≥1,4 m² (ou poids ≥ 40 kg) : 400 mg x2/j</p>
RTV	Ritonavir NORVIR®	2 ans	Poudre pour suspension buvable Cp 100 mg (à ingérer intacts)	<p>A n'utiliser qu'en « booster » des autres inhibiteurs de protéase. Sachet de 100 mg à mettre en suspension dans 9,4 ml de liquide ou une petite quantité d'aliment semi-liquide, si prise intégrale des 100 mg</p>
Inhibiteurs de l'intégrase (INI)				
DTG	Dolutégravir TIVICAY®	4 sem. et ≥ 3 kg 6 ans et ≥ 14 kg	Cp dispersibles 5 mg Cp 10 mg, 25 mg, 50 mg	<p>3 à <6 kg : 5 mg x1/j 6 à <10 kg et < 6mois : 10 mg x1/j 6 à <10 kg et ≥ 6mois : 15 mg x1/j 10 à <14 kg : 20 mg x1/j</p> <p>14 à < 20 kg : 25 mg x1/j ≥ 20 kg : 30 mg x1/j</p> <p>(possibilité de 2 prises par jour : matin et soir)</p>

RAL	Raltégravir ISENTRESS®	4 sem. Et ≥ 3 kg	Granulés pour suspension buvable 100mg (à diluer dans 10 ml d'eau pour obtenir une concentration de 10 mg/ml)	Poids (kg)	Volume (dose) de suspension	Nombre de comprimés à croquer			
				3 kg à <4 kg	2,5 ml (25 mg) x2/j				
				4 kg à < 6 kg	3 ml (30 mg) x2/j				
				6 kg à < 8kg	4 ml (40 mg) x2/j				
				8 kg à < 11kg	6 ml (60 mg) x2/j				
				11 kg à < 14kg	8 ml (80 mg) x2/j	3 x 25 mg x2/j			
				14 kg à < 20 kg	10 ml (100 mg) x2/j	100 mg x2/j			
				20 kg à < 25 kg		1,5 x 100 mg x2/j			
				Cp à croquer de 25 mg, 100 mg (seul le cp de 100 mg est sécable, même c'est à éviter)			25 kg à < 40 kg : 400 mg x2/j 40 kg et plus : 600 mg x2/j		
				Cp 400 mg, 600 mg					
NB : les granulés et comprimés à croquer NE DOIVENT PAS ETRE REPLACES par les formes comprimées pelliculés, il n'existe pas de bioéquivalence.									

Figure 11 : Tableau des principaux antirétroviraux chez l'enfant de moins de 12 ans et leurs posologies. Recoupement des informations du rapport MORLAT (3) et des nouvelles recommandations du Vidal®.

C. Les problématiques rencontrées dans le traitement de l'enfant vivant avec le VIH : l'exemple de deux patients

L'adaptation de posologie a pour but de minimiser les variabilités pharmacocinétiques interindividuelles et pharmacodynamiques. En pédiatrie, beaucoup de dosages ont été extrapolés de l'adulte (44) puis adaptés au développement de l'enfant basé sur la taille et l'âge pour déterminer la pharmacocinétique. En plus des dosages fixes, on retrouvera donc le plus souvent des dosages médicamenteux en fonction de la surface corporelle (mg/m^2) ou du poids corporel (mg/kg).

L'évolution de la taille va faire changer la surface corporelle et le poids corporel. L'enfant étant en perpétuelle croissance, ses organes vont changer eux aussi de taille pour atteindre leur taille définitive progressivement. Le développement du rein, du foie, du cœur, va influencer sur le débit cardiaque, le volume sanguin, etc.

En fonction de l'âge aussi, des paramètres vont évoluer. La maturation de la fonction des reins se fera dans les six premiers mois, là où deux des grandes enzymes hépatiques de la famille des cytochromes P450 (CYP), CYP 2C9 et CYP 3A4 vont être totalement actives à des moments bien différents. La CYP 2C9 sera complètement active dès le 1^{er} mois de vie (44) alors que la CYP 3A4, responsable du métabolisme des substances métabolisées par la voie hépatique, ne sera totalement fonctionnelle qu'aux 2 ans de l'enfant.

Ces différents points nous rappellent la particularité pédiatrique dans l'adaptation de posologie et son intérêt ; au niveau de la *clairance* médicamenteuse avec la maturation fonctionnelle rénale, l'activation des enzymes hépatiques et des transporteurs protéiques, au niveau de la *distribution* par l'évolution de la répartition de la masse grasse, hydrique et musculaire et au niveau de *l'absorption* avec l'évolution de la motilité gastrique et le changement du pH, pour ne citer que cela.

En fonction du métabolisme et de la clairance du médicament, il est à noter que les mécanismes de maturation liés à l'âge, jouent un rôle plus important que ceux liés à la taille (44), jusqu'à 6 mois (maturation rénale), voire 2 ans (activation enzymatique). C'est en grande partie pour cette raison que les dosages vus précédemment (II.B.) dans le traitement de l'enfant vivant avec le VIH, sont en fonction du poids corporel. Un enfant de moins de 2 ans et surtout les nouveau-nés (moins de 4 semaines) et les nourrissons (moins d'un an), nécessite un dosage le plus individuel possible.

Pour éclairer ce propos, voici l'exemple de 2 cas cliniques, Jérémie traité pour une infection à VIH dès la naissance et Sarah traitée pour la même infection à partir de l'âge de 9 mois.

1. Cas d'un problème lié à l'administration et l'absorption du traitement

Sarah a été hospitalisée en pédiatrie pour une pneumonie associée à une mycose buccale à l'âge de sept mois. Devant l'absence d'amélioration clinique et une désaturation à 85% en air ambiant, elle a été transférée en réanimation néonatale pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie. L'aspiration bronchique a révélé une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*. Cette découverte et la gravité du tableau clinique ont induit la demande d'un bilan d'immunodépression, qui révélera une sérologie VIH positive.

La charge virale élevée (1 575 000 copies/ml) avant traitement a motivé l'introduction d'une trithérapie par névirapine VIRAMUNE® (INNTI), lamivudine EPIVIR® (INTI) et zidovudine RETROVIR® (INTI). Sarah étant depuis son arrivée en réanimation sous alimentation parentérale, l'équipe a essayé la réintroduction d'une alimentation entérale mais a dû l'arrêter pendant 2 mois devant les vomissements trop nombreux et la dégradation de son état respiratoire. Face à des vomissements importants, le choix a été fait de changer de forme galénique et de molécules pour passer sous abacavir, zidovudine et lopinavir boosté par le ritonavir. Après vérification de la

compatibilité des molécules, le traitement a été administré directement dans la sonde nasogastrique de Sarah pour une meilleure tolérance digestive. Trois jours plus tard, le dosage des antirétroviraux se situera dans la zone thérapeutique. Deux semaines après le changement de stratégie thérapeutique, une baisse de la charge virale et une remontée des taux de lymphocytes T CD4 et CD8 ont été observées.

Face à l'amélioration clinique, l'enfant a été extubée, ce qui a permis à l'équipe de reprendre l'alimentation par la sonde nasogastrique sous forme de gavage nocturne de Peptijunior®, pour lui assurer les apports énergétiques nécessaires. Bien que l'amélioration soit perceptible au niveau respiratoire, avec le passage sous lunettes à oxygène, l'intolérance digestive due aux effets indésirables du traitement a entraîné des vomissements quotidiens, un apport calorique inadapté et une concentration en antirétroviraux non efficace qui s'est traduit par une augmentation de la charge virale. Quelques jours après, Sarah n'était plus dépendante en oxygène et l'équipe médicale a pu se focaliser sur les différents moyens d'améliorer la tolérance digestive des ARV et de diversifier les apports caloriques. Le gavage nocturne a été maintenu et en complément, une alimentation à la cuillère a été introduite ainsi qu'un biberon proposé avant chaque gavage le soir. Progressivement, les vomissements ont disparu et la charge virale a de nouveau baissé. En parallèle, la réintroduction progressive de la prise alimentaire par voie orale a continué, ce qui a permis une diminution du gavage nocturne.

Six mois après son entrée à l'hôpital, Sarah avait enfin une charge virale indétectable et sa sortie a été planifiée avec pour traitement antirétroviral de sortie :

- Zidovudine RETROVIR® (INTI) en gélule de 100 mg à ouvrir, 1 gélule toutes les 12h (2 /jr)
- Abacavir ZIAGEN® (INTI) en solution buvable de 8 mg/kg, soit 4,2 ml matin et soir (2 /jr)
- Lopinavir/r KALETRA® (IP) en solution buvable à une dose de 123 mg matin et soir, soit 1,5 ml de sirop à diluer dans 3,5 ml de lait chocolaté pour améliorer la palatabilité.

Le tout associé à la continuité du gavage nocturne, de l'alimentation per os et des autres traitements, administrés par une infirmière à domicile.

La délivrance du traitement est restée hospitalière par choix de la mère dans un désir de confidentialité, et devant ses propres difficultés à accepter et gérer la maladie. Car si le diagnostic de la séropositivité de Sarah a tant tardé c'est parce que sa mère n'avait aucune connaissance de sa propre séropositivité. En effet, testée négative au début de sa grossesse, elle a été contaminée par son conjoint en cours de grossesse.

Le cas de Sarah relève principalement d'un problème de galénique et d'absorption du traitement. En effet, les antirétroviraux sont connus pour avoir des effets indésirables digestifs tels que nausées, vomissements, diarrhées et même perte d'appétit pour le lopinavir et l'abacavir. En règle générale, les effets s'estompent progressivement sous 10 semaines mais ici, l'enfant a été traité par le biais de la sonde qui shunte une partie de l'absorption classique du médicament, et même si

cela est fait par les équipes médicales qui se sont renseignées, aucune étude de faisabilité n'a été faite pour l'administration de ces produits de la sorte. La pharmacocinétique du médicament est changée, raison pour laquelle le contrôle des dosages en zone thérapeutique est importante, mais il n'est pas à négliger la très probable augmentation de l'intensité des effets indésirables médicamenteux par la réduction des surfaces d'absorption et de la cinétique de d'absorption du médicament. On a pu voir la différence de tolérance des effets indésirables en réintroduisant l'alimentation par voie orale en parallèle du gavage nocturne pour maintenir l'apport calorique.

Les effets indésirables médicamenteux, sur le plan digestif, sont à l'origine de l'inobservance thérapeutique et d'éventuelles résistances médicamenteuses.

De plus, l'indisponibilité d'une trithérapie sous forme d'une seule spécialité empêche de pallier les difficultés d'administration, de tolérance et d'observance. Pour un enfant présentant des problèmes de vomissements et éventuellement de reflux, une seule administration d'un mini comprimé, d'un lyophilisat ou d'une dose de 5ml de solution buvable, de sirop, de gélule à ouvrir serait bien plus facile à tolérer que l'administration successive de 3 spécialités, chacune ayant son mode d'administration spécifique, comme on peut le voir sur le traitement de sortie de Sarah. Et cela, sans même parler de la réduction du risque d'erreur au cours de l'administration.

2. Cas d'un problème lié aux effets indésirables

Jérémie est né par césarienne, d'une mère contaminée par son conjoint au cours de la grossesse. Elle a été informée de sa séroconversion durant sa grossesse, ce qui a permis un suivi précoce chez l'enfant à naître. Il est né avec une charge virale de 228 390 copies/ml de plasma soit 5,36 log₁₀, ce qui a poussé à l'initiation d'un traitement par zidovudine à 0,5ml soit 5 mg, 4 fois par jour la première semaine puis augmenté à 0,6 ml, 4 fois par jour. La charge virale a d'abord diminué à 113 660 copies/ml avant d'augmenter fortement à 473 300 copies/ml. Suite à cette augmentation, l'instauration d'une trithérapie est décidée et alors que l'enfant était âgé de 4 mois et pesait 5 kg, le traitement a été modifié :

- Nelfinavir VIRACEPT® (IP), poudre (50 mg) : 30 mg/kg x 3 /j soit 150 mg x 3 /j soit 3 dosettes x 3 /j,
- Stavudine ZERIT® (INTI), poudre pour suspension buvable (1 mg/ml) : 1 mg/kg x 2 /j soit 5 mg (5 ml) en 2 /j,
- Didanosine VIDEX® (INTI), 25 mg en cp à croquer ou dispersible : 5 mg/kg en 2 /j soit 25 mg x 2 /jr donné en une seule prise au lieu de 2.

NB : Ces 3 molécules ont respectivement été retirées du marché depuis le 31/03/2018 (57) et le 07/08/2007 (58).

La charge virale a diminué pour atteindre 78 400 copies/ml. A cette même période, un point sera refait avec la mère, car il aura été mis en évidence une erreur d'observance thérapeutique. En effet, au lieu de donner 3 mesurette de nelfinavir,

trois fois par jour, elle avait compris qu'il fallait donner 1 mesurette, trois fois par jour. Jérémie a donc été sous-dosé d'une des molécules pendant un mois. Six mois plus tard, la charge virale restant élevée malgré l'augmentation des posologies de trithérapie, un test de résistance génotypique du VIH aux antirétroviraux a été demandé avant modification et intensification du traitement.

En attendant le résultat, le traitement a été intensifié :

- Stavudine est augmentée à 8 ml en 2 prises par jour
- Didanosine passe à 50 mg, soit 2 comprimés le soir
- Nelfinavir est à 5 dosettes en 3 prises par jour

Les résultats du test de résistance ont montré une résistance à la didanosine et au nelfinavir. La trithérapie a été changée en monothérapie de stavudine le temps qu'un nouveau choix de thérapeutique soit fait.

L'équipe médicale avait noté une discrète hypertonie périphérique des MI au moment de l'intensification du traitement, Jérémie ne marchait pas mais le tonus axial était bon et la tenue assise correcte. Lorsqu'il a été âgé de 15 mois et pesait 8,7 kg, la consultation médicale a révélé un manque d'équilibre lors de la station debout, des anomalies motrices, un retard de développement et des adénopathies pathologiques. Une encéphalopathie spécifique du VIH était suspectée, le traitement antirétroviral a été stoppé pendant un mois.

Après analyse, il s'avèrera que l'association didanosine et de stavudine entraîne un risque accru de neuropathie périphérique toxique des membres (59), raison pour laquelle elle est contre-indiquée, ainsi qu'un risque élevé de toxicité mitochondriale. A cela s'ajoute que les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte donc on pouvait s'attendre à un risque majoré chez l'enfant. Les manifestations d'une neuropathie périphérique toxique des membres est plus difficile à déceler chez un enfant en cours d'acquisition de la marche, car comme dans le cas de Jérémie, les fourmillements ne peuvent pas être signalés par l'enfant, le retard ou les difficultés de marche sont facilement attribués au développement de l'enfant et les pleurs éventuels liés aux douleurs dans les membres ne seront pas interprétés comme tels.

Au bout d'un mois d'arrêt de traitement antirétroviral, la trithérapie a été changée au profit de :

- Névirapine VIRAMUNE® (INNTI), solution buvable à 10 mg/ml. Augmentation des doses progressivement de 4 mg/kg en 1 fois par jour pendant 15 jours puis 7 mg/kg en 2 fois par jour soit 35 mg/jr (3,5 ml) pendant 15 jours puis 65 mg (6,5 ml) en 2 fois par jour.
- Abacavir ZIAGEN® (INTI), solution buvable à 20 mg/ml. 8 mg/kg en 2 fois par jour soit 70 mg (3,50 ml) en 2 fois par jour.
- Lopinavir/ritonavir KALETRA® (IP), solution. Lopinavir à 300 mg/m² soit 135 mg (1,7 ml) en 2 prises par jour.

Ce changement a induit une chute de la charge virale à 800 copies/ml et le traitement a été ajusté pour atteindre une charge virale indétectable. Elle sera inférieure à 200 copies/ml un an et demi après. Un an plus tard, Jérémie alors âgé de 2 ans et 9 mois était indétectable.

Le cas de Jérémie aura principalement relevé d'un problème de cumul d'effets indésirables invalidants menant à un handicap irréversible et de l'usage de spécialités pas assez étudiées pour un patient nourrisson, ce à quoi, s'ajoutent les quelques erreurs de posologie de la mère. Jérémie a subi par la suite de multiples injections de toxine botulique pour traiter la spasticité de son muscle et son fessum du genou (60). C'est un traitement dont l'efficacité est limitée dans le temps. A l'âge de 13 ans, il a été opéré pour l'allongement des ischio jambiers internes en parallèle d'injection de toxine botulique pour essayer d'améliorer son handicap.

Comme nous avons pu le voir, les problèmes de molécules à la galénique inadaptée ou non étudiée chez l'enfant, d'inobservance et de difficulté à l'adaptation de posologie sont des points majeurs sur lesquels s'appuyer pour une amélioration de la prise en charge thérapeutique des enfants vivant avec le VIH.

D. Nouvelles thérapeutiques et évolution à venir

De nouvelles thérapeutiques ont récemment été autorisées et certaines sont à l'étude pour améliorer la palette thérapeutique des personnes vivant avec le VIH. Il est toutefois à noter que toutes ces nouveautés et évolutions présentées ne sont étudiées ou utilisées que chez l'adulte pour le moment mais comme toujours, il faut un point de départ avant de pouvoir pousser l'étude à des populations plus spécifiques comme la pédiatrie. Nous nous intéresserons tout particulièrement à trois avancées thérapeutiques qui font l'espoir de thérapies nouvelles chez l'enfant car, en plus d'avoir un mode d'administration différent de la voie orale, elles visent à réduire la fréquence d'administration dans cette population.

La première bithérapie injectable à libération prolongée à base de cabotégravir et de rilpivirine

Elle repose sur l'association libre de deux molécules antivirales (61), le cabotégravir (CAB) VOCABRIA® qui est un nouvel inhibiteur de l'intégrase et analogue du dolutégravir, et la rilpivirine (RPV) REKAMBYS® qui est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, déjà connu. La prise du traitement se fera en 3 étapes :

- 1) **La phase d'instauration par voie orale** des mêmes molécules que celles prévues par voie injectable, un comprimé de cabotégravir VOCABRIA® 30 mg et un comprimé de rilpivirine EDURANT® 25 mg pendant un mois, afin d'évaluer la tolérance du patient.
- 2) **La phase d'instauration par voie injectable** consiste en une injection distincte de chacune des molécules qui seront administrées au même moment en intramusculaire dans la fesse. Les deux premières injections se feront à un mois d'intervalle, comme dose de charge.

- 3) **La phase d'entretien** qui en fonction du prescripteur et du patient, sera soit mensuelle, soit bimestrielle.

L'efficacité de cette première bithérapie injectable à libération prolongée a été démontrée chez les patients adultes atteints du VIH-1 dont la charge virale est contrôlée, au cours de 3 études : les études de phase III, FAIR (62) et ATLAS (63) qui ont montré la non-infériorité en terme d'efficacité entre l'injection mensuelle et la prise de trithérapie orale classique, et l'étude ATLAS-2M (64) qui a démontré une non-infériorité entre l'injection tous les deux mois à celle mensuelle.

Cette bithérapie a reçu un avis favorable au remboursement, pour une administration **tous les deux mois**, mais uniquement chez l'adulte virologiquement contrôlé sous TAR, sans preuve de résistance, ni d'échec virologique aux INNTI et INI (61). L'avis a été défavorable au remboursement dans les autres populations, bien que, pour la population des adolescents d'au moins 12 ans et pesant plus de 35 kg, une étude de phase I/II soit en cours (65).

Les patches de microaiguilles contenant la bithérapie cabotégravir et rilpivirine à libération prolongée

L'innovation de la bithérapie injectable a débouché sur un autre travail, celui d'incorporer l'association de cabotégravir et rilpivirine en libération prolongée dans un système récent de délivrance appelé *MAP pour Microneedle Array Patch* (66). Le but est de contourner les injections actuelles qui peuvent être douloureuses, représenter un risque supplémentaire de piqûre et rendre l'usage plus facile pour un parent accompagnant son enfant dans les soins. Les études ont montré que c'est une alternative intéressante à l'amélioration de l'adhésion et l'observance thérapeutique dans la population pédiatrique avec une solution qui est indolore, par délivrance intradermique, administrable par le parent au domicile et à une fréquence plus espacée que l'administration actuelle quotidienne en jouant sur le rythme de libération du médicament. On observe également une réduction des effets secondaires.

Les MAPs consistent en un système de microaiguilles de moins d'un millimètre de longueur regroupées sous forme de patch ou de plaque qui vont délivrer dans la circulation sanguine, une nanosuspension de manière non invasive. Les microaiguilles traversent l'épiderme sans atteindre les terminaisons nerveuses sous-jacentes, ce qui explique le caractère indolore.

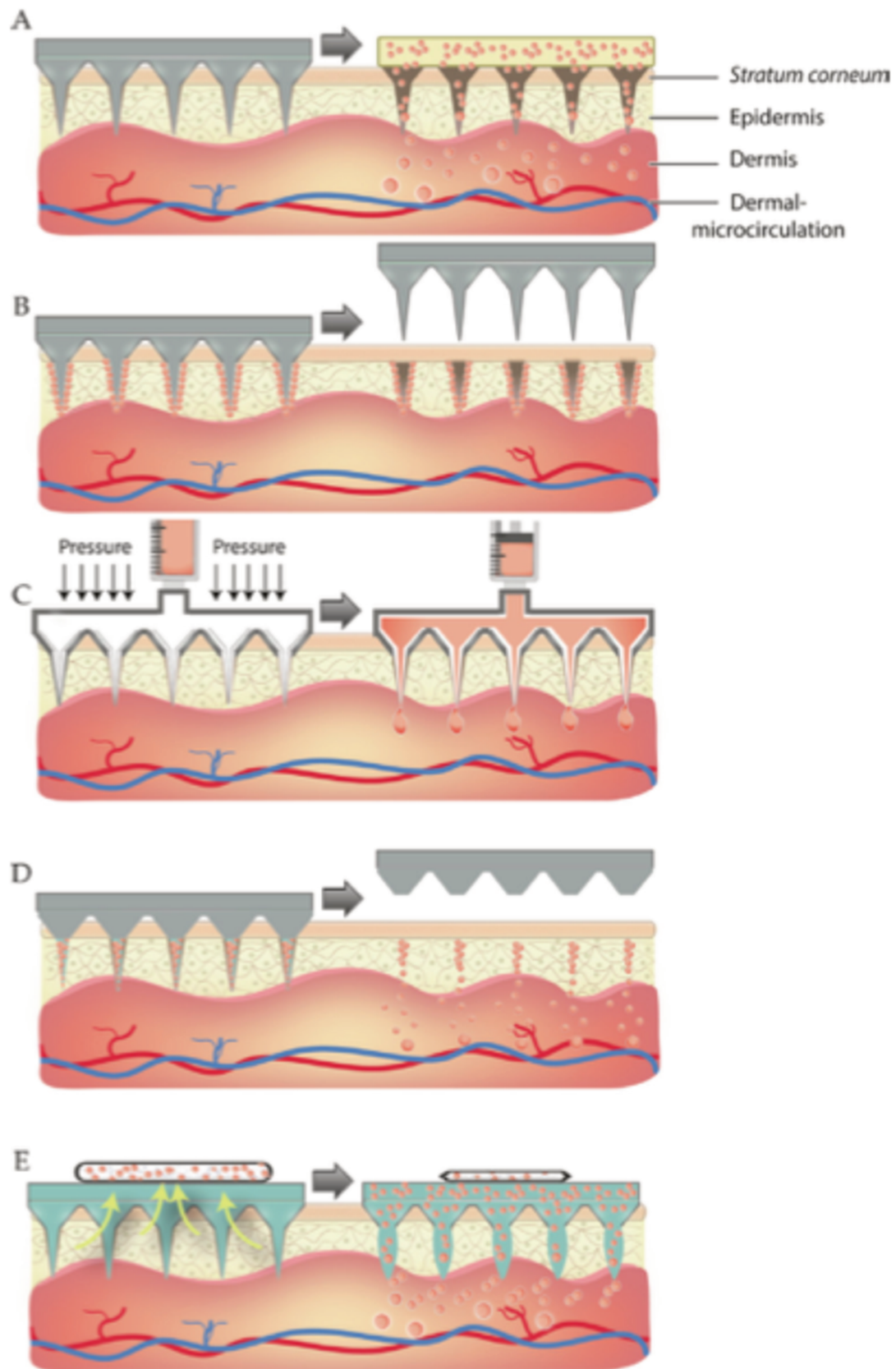


Figure 12: Schéma des 5 différents types de dispositifs de microaiguilles transdermiques et intradermiques. A – solide, B – recouvert de substance, C – vide, D – soluble ou biodégradable, E – hydrogel (67).

Les anticorps bNAbs-VRC01

Comme expliqué dans le mécanisme d'action du virus de l'immunodéficience humaine, le caractère incurable de l'infection réside dans la capacité du virus à créer un réservoir viral dans les cellules, qui va se réactiver pour infecter de nouvelles cellules. Ces réservoirs sont la cible de certaines recherches de nouvelles stratégies, dont les bNAbs.

Les anticorps bNAbs (broadly neutralizing antibodies) sont des anticorps neutralisants à large spectre. Ils vont être dirigés contre la protéine d'enveloppe Env du virus et seront capables de détruire les cellules infectées. Ils vont également empêcher le virus d'infecter de nouvelles cellules en empêchant sa libération par les cellules infectées par leur accumulation à la surface de la cellule infectée (68). L'intérêt de ces anticorps est d'autant plus grand qu'ils peuvent être combinés pour élargir leur spectre d'activité.

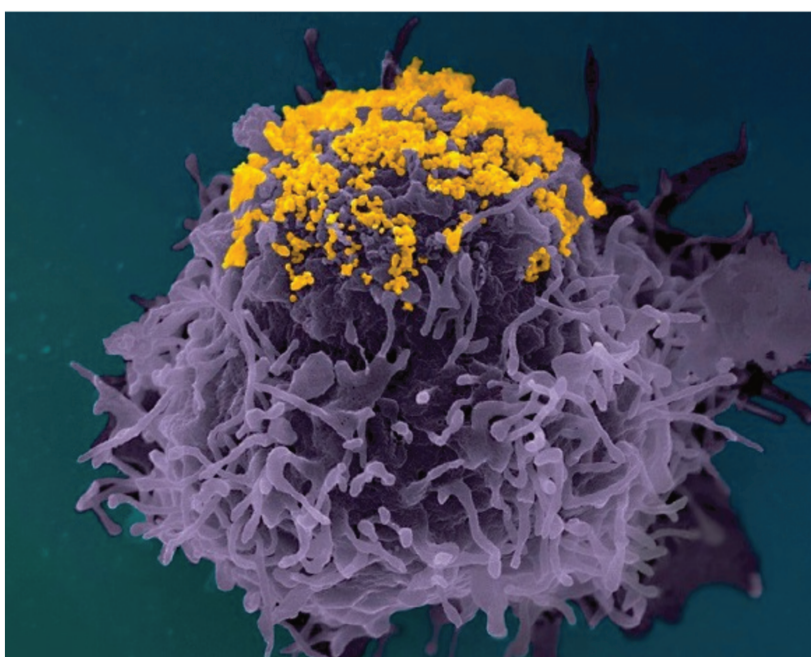


Figure 13 : Les particules de VIH (en jaune) s'accumulent à la surface d'une cellule infectée (en violet) (69). [Image obtenue par microscopie électronique à balayage puis colorisée]

Cette nouvelle fonction d'inhibition de la libération du virus par la cellule infectée a été découverte et étudiée par les équipes de l'institut Pasteur, du CNRS, du Vaccine Research Institute et de l'Université de Paris. Dans le but de développer un vaccin contre le VIH-1, des études de phase I ont été lancées chez l'homme pour étudier la tolérance des injections intraveineuses de bNAbs-VRC01 (70).

III. Le rôle du pharmacien dans l'accompagnement de l'enfant vivant avec le VIH

En France, le traitement d'un enfant infecté par le VIH est toujours initié en milieu hospitalier par un infectiologue. Globalement, soit la mère a connaissance de son statut virologique, et dans ce cas, tout est mis en œuvre pour la prise en charge de l'enfant à naître, soit la mère l'ignore et elle le découvrira tardivement au moment de la découverte chez l'enfant à naître et la prise en charge sera retardée. Dans tous les cas, un traitement sera à mettre en place dès que possible afin d'éviter toute évolution de la maladie (3), mais la particularité de ce traitement dans l'univers pédiatrique, repose sur sa complexité. C'est à cause de cette complexité et d'une volonté de garder le secret que la délivrance des médicaments antirétroviraux est longtemps restée hospitalière, mais les choses ont pas mal changé ces dernières années.

En milieu hospitalier, bien que les médicaments soient administrés par l'équipe médicale du service, ils sont délivrés par un pharmacien hospitalier qui est très peu en contact avec le patient, et a donc très peu de retour sur les interrogations éventuelles du patient, de sa famille, ainsi que les problèmes rencontrés. A l'inverse, une fois rentré à domicile, dans l'esprit du patient, le centre de référence évolue pour mieux se répartir entre le médecin référent et le pharmacien d'officine, qui va jouer un rôle central dans la coordination des soins.

En effet, le pharmacien est le professionnel de santé le plus accessible, il est consultable sans rendez-vous, sur une plage horaire relativement vaste et surtout, il est soumis au même respect du secret médical que l'équipe hospitalière suivant le patient. Dans une démarche d'observance thérapeutique et d'accompagnement, il donne tous les éléments et les informations nécessaires à la bonne poursuite du traitement, et se rend disponible en cas de besoin pour toutes informations complémentaires ou retours sur les difficultés rencontrées.

C'est souvent dans cette condition, une fois la transition entre la délivrance hospitalière et celle de ville effectuée, qu'un pharmacien se retrouve au premier plan pour détecter tout défaut d'observance et/ou des effets indésirables. Il m'est déjà arrivé, par exemple au comptoir, de devoir réexpliquer à un parent, l'importance de ne pas intervertir les seringues des différents sirops, de relever de justesse l'hésitation d'un parent lorsqu'on lui demande s'il arrive à donner tous les traitements. Lorsqu'un nouveau traitement, indépendant de l'infection par le VIH, est prescrit à l'enfant par un professionnel de santé ne relevant pas de son équipe de soin habituelle, le pharmacien fait le lien entre les différentes informations dont il a connaissance en vérifiant bien avec le patient ou la personne à charge, s'il a ou non informé le professionnel de santé de sa maladie chronique et les traitements en cours, car les interactions sont fréquentes.

Le pharmacien vit au quotidien avec ses patients, et, est l'un des intermédiaires de choix entre l'équipe pluridisciplinaire hospitalière et le médecin de ville référent,

suivant le patient. Son rôle dans l'accompagnement de l'enfant vivant avec le VIH se fera auprès de deux acteurs majeurs : l'enfant mais aussi les parents ou la personne en charge de l'enfant.

A. Relation parents – pharmacien

En effet, la bonne prise en charge de l'infection par le VIH chez l'enfant commence par le bon traitement de la mère infectée par le virus. Le bon diagnostic, la bonne adhésion, le bon traitement pharmacologique, la bonne observance et le bon suivi de la part de la mère pour que cela permette une bonne prise en charge chez l'enfant. L'enfant dépend des bons soins des parents et plus particulièrement de la mère au cours de la période prénatale et natale. Les parents sont les premiers à mettre en évidence un effet indésirable du traitement, une intolérance ou toute difficulté possible. C'est avec leur participation que l'adaptation du traitement thérapeutique se fera.

En fonction du moment de la découverte de l'infection, deux cas de figures s'offrent à nous. Soit la mère est au courant de sa séropositivité et dans ce cas, souvent nous avons déjà commencé un accompagnement thérapeutique, qui va se poursuivre avec plus de spécificité et d'écoute pour préparer l'étape importante et sensible de l'accouchement. Soit, elle va découvrir sa séropositivité au moment de la découverte de celle de son enfant et dans ce cas, il y aura un aspect psychologique encore plus important à prendre en compte car ce n'est pas l'observance d'une personne qu'il faudra nouvellement suivre et cadrer, mais celle de deux personnes voire plus.

Dans le cas de Sarah par exemple, au moment de l'annonce et encore bien des mois après, sa mère était dans le déni, le père avait abandonné la famille et c'est l'encadrement de l'équipe médicale ainsi que le soutien de la grand-mère qui a été le point d'ancrage. Pour Jérémie, la mère a fini par abandonner son rôle et c'est son père qui s'est avéré être l'aidant dès son plus jeune âge.

Il est très important de savoir détecter la personne qui sera celle sur qui reposera l'accompagnement de l'enfant car, contrairement à ce qu'on pense, ce n'est pas toujours la mère, ni même l'un des deux parents. L'enfant étant tributaire de leur bonne implication, sans cela, il n'y aura pas de soins performants malgré la présence de l'équipe pluridisciplinaire.

L'article sur l'échec virologique chez les nourrissons et l'aspect psychologique des mères (71) relate une partie de cela. De même que la difficulté à devoir gérer les différents sirops ou formes galéniques, souvent 3 ou 4, avec des mesures différentes pour chacune des spécialités. Le risque d'erreur est important et l'appréhension qui s'y ajoute l'augmente.

Si l'enfant dépend d'un adulte, au fur et à mesure qu'il grandit, l'annonce de la maladie ou du moins d'une pathologie non nommée devra se faire en fonction du stade de développement de l'enfant et avec elle, les outils pour bien se soigner.

B. Relation enfant – pharmacien (à partir d'un certain âge)

La relation entre le pharmacien et l'enfant va se faire progressivement en parallèle du niveau d'information que l'enfant ou adolescent aura sur sa maladie et du glissement de la responsabilité du traitement de l'adulte responsable à l'enfant. Il va être amené à savoir reconnaître ses traitements, à savoir quand les prendre et comment et que faire si cela ne va pas. Au fur et à mesure, la notion d'adaptation thérapeutique devra se faire avec l'explication que le traitement qu'il a connu pendant très longtemps peut ne plus lui convenir et que dans ce cas de figure, il en sera changé.

Cette évolution de l'enfant et de sa prise en charge est souvent une période difficile dans laquelle le pharmacien peut accompagner et les parents, et l'enfant. En effet, le regard des autres et le poids de la pathologie vont se transférer des parents à l'enfant et il faudra beaucoup de patience et d'implication pour réussir la transition. Le pharmacien devra gagner à nouveau la confiance mais cette fois, de l'enfant ou adolescent en lui expliquant son rôle d'accompagnement, mais aussi d'écoute d'éventuelles difficultés rencontrées et effets indésirables.

En fonction de l'âge et de ce que le responsable de l'enfant souhaite qu'on lui dise, il y aura différentes étapes et différents types d'annonce de la maladie à un enfant (72) :

- *la pré-annonce* : sensibilise l'enfant sur le fait qu'il est malade sans parler de la séropositivité.
- *l'annonce partielle* : elle fait partie du processus d'annonce complète mais ne nomme pas la maladie comme étant le VIH.
- *l'annonce complète* : le terme de VIH est évoqué et les détails sur la maladie sont donnés.
- *la phase de post-annonce* : c'est une phase qui suit l'annonce dans un premier temps puis en deuxième partie quelques mois plus tard qui évalue avec un peu plus de recul.
- *l'absence totale d'annonce* : l'enfant sait qu'il est malade mais on ne lui parle d'aucun diagnostic.
- *la tromperie* : dans ce cas de figure, on oriente carrément sur une autre maladie.

Ces différentes annonces sont à corréliser avec la capacité cognitive et l'âge du malade. En effet, un enfant de moins de 5 ans, ne saura pas comprendre ce qu'est une maladie chronique ni garder un secret donc l'information n'aura pas besoin d'être trop détaillée. On sera plutôt dans de la sensibilisation de la prise de divers médicaments. Entre 5 et 12 ans, on sera entre l'enfant et le jeune adolescent qui commence à prendre conscience que c'est une maladie qui est là pour durer et qu'elle est importante en regard des visites médicales, du traitement et de la responsabilisation qui commence à lui être imputée. Passé 12 ans, l'adolescent dispose des ressources nécessaires pour trouver réponse à ses questions, l'annonce doit être planifiée de la manière la plus adéquatement détaillée. Il ne faut pas oublier que c'est à partir de cette période que les questionnements relatifs à l'éducation

sexuels commencent, il est donc tout particulièrement important de lui parler des notions de transmission de la maladie. Il choisira aussi sa volonté ou non de parler de sa maladie à son entourage.

Ces étapes seront à respecter par tous les professionnels de santé et le discours tenu doit être adapté au niveau de connaissance du patient. Le pharmacien pourra être amené à développer des entretiens thérapeutiques avec l'adolescent pour répondre régulièrement aux nouvelles questions et problématiques qu'il rencontre. La prise d'un temps plus important et en dehors du milieu hospitalier, dans un cadre plus familial, peut aussi jouer un rôle dans le confort et l'aisance qu'il y aura à aborder la maladie et ses inconvénients. Durant ces temps d'échange, le pharmacien sera à même de réévaluer la compréhension du traitement, de ses enjeux et des précautions à suivre, ainsi que l'observance du patient. Il pourra vérifier que le traitement soit bien adapté et en référer aux équipes de soin pour tout changement à apporter.

Le lien entre la relation du pharmacien aux parents et à l'enfant tient aussi au fait que l'un des parents est souvent responsable de la séropositivité de l'enfant. Il ne peut être décidé d'une quelconque annonce à l'enfant si le responsable n'est pas lui-même d'accord et prêt à assumer cette nouvelle étape. La stabilité de la thérapeutique repose aussi sur la stabilité psychologique de chaque partie.

Conclusion

Depuis la mise en place du règlement n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique (56) visant à :

- faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique,
- assurer un haut degré de qualité quant à la recherche, l'évaluation et à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique,
- améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments chez l'enfant,

il y a eu une réelle augmentation de la mise à disposition de nouveaux médicaments pédiatriques. Mais en près de 20 ans, il reste encore de nombreuses pistes d'améliorations là où beaucoup de nouveaux médicaments pédiatriques sont encore développés en se basant sur l'adulte.

Au cours des Ateliers de Giens 2022, une table ronde dédiée au développement des médicaments en pédiatrie a permis de réunir des personnes du secteur privé, public et des membres d'associations de patients pour traiter de trois thématiques sur le développement des médicaments pédiatriques (73), qui aident à répondre à la problématique de l'adaptation de posologie chez l'enfant et la caractéristique chronique du traitement de l'infection par le VIH.

Ces trois axes de développement sont :

- Optimiser le développement de nouveaux médicaments pédiatriques

Malgré l'application du Règlement européen sur les médicaments à usage pédiatrique, le rapport de la commission de 2017 (74) montre que le développement des nouveaux médicaments est essentiellement orienté sur ceux utiles à l'adulte, ce qui exclut des enfants malades des essais cliniques car les essais pédiatriques vont commencer plus tardivement, entraînant une utilisation de l'innovation en hors AMM, réduisant le nombre de patients disponibles pour entrer dans l'essai. Il faut donc :

- **Définir les besoins réels en pédiatrie** qui ne sont pas encore couverts pour orienter la recherche et le développement de nouvelles thérapeutiques par l'intermédiaire de groupes multipartenaires stratégiques qui permettront l'échange entre les différents partenaires (académiques, réglementaires et industriels) ainsi que les associations de patients et familles. Cela permettra le développement de nouveaux traitements et l'amélioration de la qualité de vie des enfants, et par extension, de leur famille.
- **Définir les études pédiatriques nécessaires et leur méthodologie** en amont de la soumission du Plan d'investigation pédiatrique (PIP). Les études permettront de savoir s'il est possible ou non d'extrapoler de l'adulte à l'enfant, et la validation de méthodologie permettra d'améliorer la conduite des essais cliniques pédiatriques. De plus, la méthodologie viendra améliorer l'adéquation entre les exigences scientifiques, réglementaires et la réalité de la pratique clinique.
- **Optimiser la mise en place et le recrutement dans les essais des PIP** par la création de Comité des personnes (CPP) spécifiquement « mère-enfants » et la mise en place d'un personnel dédié à la gestion administrative, logistique et réglementaire de ces essais pédiatriques. En parallèle, il faudrait solliciter plus fréquemment de manière systématique, des unités dédiées spécifiquement à la recherche clinique pédiatrique. Cette recherche clinique pédiatrique doit tendre à se développer en ville avec une collaboration entre professionnel de ville (dont le pharmacien) et hôpital en fonction de la pathologie, du traitement et du type d'essai clinique. Par exemple, les essais en vaccinologie ont montré qu'ils sont transposables en ville et le pharmacien s'inscrit cette démarche nouvelle.

- Limiter la prescription hors AMM en pédiatrie

La prescription hors AMM qui représente 40% des médicaments en pédiatrie et jusqu'à 80% dans le cas spécifique de la néonatalogie (73), a lieu principalement dans deux cas de figure :

- **La prescription en dehors de l'indication de l'AMM**, lorsque le médicament est mis sur le marché sans avoir de CPP mais qu'il a un intérêt pédiatrique. Alors on peut autoriser que le médicament dont le dosage, la forme galénique et la voie d'administration sont appropriés à l'âge, obtienne une AMM en vue d'un usage pédiatrique (PUMA).
- **La prescription en dehors de la posologie de l'AMM**, notamment chez les enfants de moins de 2 ans, requiert l'utilisation du même médicament que l'adulte mais la posologie doit être adaptée à l'enfant. C'était le cas par

exemple de l'utilisation du VIRACEPT® chez Jérémie qui n'avait pas d'indication chez l'enfant de moins de 2 ans.

A cela s'ajoute des délais rallongés d'obtention des autorisations pour les études pharmacocinétiques chez l'enfant à cause d'un cadre légal particulièrement exigeant et des financements souvent insuffisants, qui poussent à l'augmentation de demandes d'autorisation dérogatoire ralentissant le développement clinique. C'est pour cette raison que la création de Comité de protection des personnes spécifique « mère-enfants » doivent être créés pour prendre correctement en charge les spécificités de la pédiatrie.

- Accélérer le développement de galéniques adaptées à la pédiatrie

Malgré les exigences du Règlement européen sur les médicaments pédiatriques, on constate une mauvaise couverture des besoins en formes galéniques adaptées, ce qui mène à des erreurs de posologie par sous dosage (inefficacité), surdosage (apparitions d'effets indésirables) et à une non-adhésion au traitement ou mauvaise observance. C'était le cas de Sarah qui n'ayant pas une forme galénique adaptée à sa condition présentait des vomissements et se trouvait en sous dosage. Pour accélérer ce développement, il faut :

- **Privilégier les nouvelles formes galéniques solides** car les solutions buvables ont beaucoup d'inconvénients dont la palatabilité et l'encombrement. Il existe désormais les mini-comprimés, les comprimés orodispersibles et les films orodispersibles. Autant d'options qui ne demandent qu'à être développées.
- **Développer une médecine personnalisée** qui permettra une galénique et une dose adaptée à une population cible. On adapte donc le traitement au patient et non l'inverse.
- **Valoriser l'innovation de médicaments à la galénique adaptée** car l'innovation est peu valorisée ce qui entraîne un faible engagement des acteurs privés dans le développement de formes adaptées à la pédiatrie.

C'est dans cette innovation qui tend vers une médecine plus personnalisée, que se trouve peut-être l'adaptation la plus fine dans le traitement de l'enfant vivant avec le VIH. En effet, des technologies prometteuses sont en cours de développement, comme la personnalisation de posologie du médicament par impression en 2D ou 3D permettant de créer des doses de médicaments sur mesure et surtout dans notre cas, d'associer plusieurs principes actifs en une seule prise. Cette technologie s'appelle les polypills (75) et elle vient compléter avec les Microneedle Array Patch (MAP) (66) contenant l'association de cabotégravir et rilpivirine en libération prolongée, le catalogue des innovations à suivre de près et pour lesquelles on espère que les moyens seront mis en œuvre pour permettre d'accélérer le développement de galéniques adaptées et spécifiques de la population pédiatrique.

Bibliographie

1. ONUSIDA. Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de Sida. 2022.
2. ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH. 2019.
3. MORLAT P. Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH. 2018;
4. GALLO R. The discovery of HIV as the cause of AIDS. 2003;
5. BARRE-SINOUSSE F. HIV - A discovery opening the road to Novel scientific knowledge and global health improvement. 2009;
6. INSTITUT PASTEUR. Le Sarcome de Kaposi. 2019.
7. DICTIONNAIRE MEDICAL DE L'ACADEMIE DE MEDECINE. [En ligne]. 2022. Définition de lymphadénopathie
8. SHARP PM. Origins of HIV and AIDS Pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;
9. BLANCHE S. Le sida pédiatrique, 30ans plus tard. Archives de Pédiatrie. 2013;20(8):890-6. DOI: 10.1016/j.arcped.2013.05.020
10. S. KOUMAKPAI, V. DAN, F.A. HAZOUME, B. AYIVI. Le sida pédiatrique à Cotonou, étude prospective. 1992.
11. WARSZAWSKI J, BLANCHE S. Enquête périnatale française - Résumé.
12. WARSZAWSKI J, BLANCHE S. Enquête périnatale française. 2005.
13. WARSZAWSKI J. [En ligne]. 2018. Les cohortes de l'ANRS
14. GIFFORD RJ. Nomenclature for endogenous retrovirus (ERV) loci. 2018.
15. FANALES-BELASIO E. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. 2010.
16. PROUST A. Cycle de réplication du VIH. 2013.
17. DELVES PJ. Présentation du système immunitaire. 2021.
18. BOUCHAT S. La latence virale du VIH 1. 2019.
19. MALARD. Les Virus en ORL - Chapitre 11, le Virus de l'Immunodéficiência Humaine. Elsevier Masson; 2021.
20. COSSON G. VIH et stratégie thérapeutique : Sida, séropositivité, maladie et traitement. 2022.
21. ONUSIDA. Rapport sur le suivi mondial de la lutte contre le sida 2019. 2018.

22. CAZEIN F. Découverte de séropositivité VIH et diagnostics de SIDA. Bulletin de Santé Publique; 2019.
23. MORLAT P. Prise en charge des personnes vivant avec le VIH - Epidémiologie de l'infection à VIH. juillet 2017.
24. GARRAIT V, MOLINA J-M. Infection par le VIH. 2000;
25. GUYONVARCH O. Prévenir le VIH par la PrEP : enjeux et perspectives. 2020.
26. FRANGE P, BLANCHE S. VIH et transmission mère-enfant. 2014;
27. DESCAMPS D. Infection au VIH : Outils virologiques. 2015.
28. EPAULARD O, LE BERRE R. ECN Pilly : maladies infectieuses et tropicales. 2017.
29. VIDAL. Recommandation Vidal - Infection par le VIH. 2020.
30. BIANCHI V, EL ANBASSI S, DUPLOYEZ N. Bactériologie, Virologie. 2013.
31. MORLAT P. Rapport d'experts VIH - Résistance du VIH-1 aux ARV. octobre 2016.
32. BLANCHE S. Prise en charge des personnes vivant avec le VIH - Désir d'enfant et grossesse. 2018.
33. OMS. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez le nourrisson et l'enfant : vers un accès universel. 2010.
34. RABAUD C. Les classifications dans l'infection par le VIH - Etude réalisée à partir de 170 patients. 1997.
35. COUDERT P. VIH et stratégie thérapeutique : Les médicaments de l'infection par le VIH. 2022;
36. SAUVAGE A-S. Actualité thérapeutique dans le VIH : le ténofovir alafénamide. 2016.
37. OMS. [En ligne]. 2021. Complément de recommandations sur l'utilisation du Dolutégravir
38. OMS. [En ligne]. 2019. Recommandations Dolutegravir
39. ANSM. Genvoya, Stribild et grossesse. 2019.
40. RCP. Fiche information de la Base de données publique des médicaments - Triumeq. 2014.
41. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Genvoya. 2022.
42. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Biktarvy. 2022.
43. Dictionnaire Larousse. Définition Posologie.

44. GOTTA V, WELZEL T. Principe du dosage médicamenteux chez les enfants. 2021.
45. KALTENBACH ML. Principes généraux de l'adaptation de la posologie des médicaments. 1998;
46. HOUIN G. Principes pharmacocinétiques de l'adaptation de la posologie : définitions et sources de variabilités. 1998;
47. BOCQUET C. Pharmacocinétique des médicaments chez l'enfant : cas particulier de la codéine. 2018.
48. OMÉDIT. Médicaments écrasables. 2019.
49. REHN. Facteurs influençant l'acceptabilité des formes galéniques pédiatriques. 2018;
50. ORDRE DES PHARMACIENS DU QUEBEC. Les différentes formes de médicaments. 2019.
51. SADEGHIPOUR F. Liquides oraux : solutions, sirops, suspensions. 2015.
52. VALLET T. Acceptabilité des médicaments dans les populations vulnérables. 2019.
53. LAJOINIE A. Choisir la forme pharmaceutique orale la plus adaptée à l'enfant. 2015.
54. SPOMER N. Acceptance des mini-comprimés non enrobés chez les enfants en bas age. 2012.
55. WAITT C. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DoIPHIN-1 study). 2019.
56. PARLEMENT EUROPEEN. Règlement n° 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique. 2006.
57. VIDAL. Arrêt commercialisation ZERIT et VIDEX. 2017.
58. EMA. Fiche produit VIRACEPT (Nelfinavir). 2013.
59. EMA. Fiche produit ZERIT (Stavudine). 2018.
60. DELTOMBE T, COUCQ T. La toxine botulique. 2018.
61. HAS. Commission de transparence Cabotégravir. 2021.
62. ORKIN C. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection (FAIR Study). 2020.
63. SWINDELLS S. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression (ATLAS Study). 2020.
64. REYNES J. Cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action tous les 2 mois : résultats d'ATLAS 2M à 152 semaines. 2020.

65. J ABRAMS E. Potential of Long-Acting Products to Transform the Treatment and Prevention of Human Immunodeficiency Virus (HIV) in Infants, Children, and Adolescents. 2022.
66. MOFFATT K. Development and Evaluation of Dissolving Microarray Patches for Co-administered and Repeated Intradermal Delivery of Long-acting Rilpivirine and Cabotegravir Nanosuspensions for Paediatric HIV Antiretroviral Therapy. 2022.
67. PAREDES A. Microarray patches: Breaking down the barriers to contraceptive care and HIV prevention for women across the globe. 2021;
68. DUFLOO J, PLANCHAIS C. Broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies. 2022;
69. FREMONT S, BRUEL T. Accumulation de particules de VIH à la surface d'une cellule infectée. 2022.
70. SUN C, TENG Z. First clinical study of germline-targeting strategy: One step closer to a successful bnAb-based HIV vaccine. 2023.
71. TROCME N. Echec virologique chez les nourrissons infectés par le VIH par transmission périnatale : une double peine. 2017;
72. ELIZABETH GLASER PEDIATRIC AIDS FOUNDATION. Annoncer à un enfant ou adolescent sa séropositivité au VIH - Boite à outils. 2018.
73. KAGUELIDOU F. Développement des médicaments en pédiatrie - Défis et recommandations. 2022.
74. COMMISSION EUROPEENNE. Rapport de la Commission européenne - 10 ans du Règlement européen pour les médicaments pédiatriques. 26 octobre 2017.
75. ROBLES-MARTINEZ P. 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. 2019.

Annexes

Annexe 1 : Brochure de déclaration obligatoire électronique du VIH et du SIDA.

LES AVANTAGES DE e-DO VIH/sida

UN POINT D'ENTRÉE UNIQUE DES DÉCLARATIONS

DES DÉLAIS DE TRANSMISSION RÉDUITS

DES ÉCHANGES SÉCURISÉS entre les acteurs (déclarants, CNR, ARS, SpF) grâce à une authentification forte

DES DONNÉES DE QUALITÉ pour mieux cibler les actions de santé publique.

e-DO est destiné à la déclaration obligatoire de l'infection par le VIH, du sida et de la tuberculose.

Plus rapide et plus sûr, e-DO offre une meilleure traçabilité et garantit l'anonymat des patients.

Vous avez des questions ?

Rendez-vous sur <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/e-do-declaration-obligatoire-en-ligne-de-l-infection-par-le-vih-et-du-sida-et-de-la-tuberculose>

ou contactez **e-DO Info Service**

0809 100 003 Service gratuit + prix appel

EN COLLABORATION AVEC **ARS** Agence Régionale de Santé

Centre National de Référence **VIH**

Santé publique France



BIOLOGISTES & CLINIENS

e-DO, LE PLUS COURT CHEMIN DU DIAGNOSTIC À LA DÉCLARATION...

Maintenant, je déclare sur www.e-do.fr tout cas d'infection par le VIH ou tout cas de sida.

PRÉSENTATION DE e-DO

LE DISPOSITIF DES MALADIES À DÉCLARATION OBLIGATOIRE

Piloté par Santé publique France, le dispositif des maladies à déclaration obligatoire (MDO) concerne trente-six maladies, dont trente-quatre sont des maladies infectieuses. Les cliniciens et les biologistes ont l'obligation de transmettre des données individuelles aux autorités sanitaires : agences régionales de santé (ARS) et Santé publique France.

OBJECTIFS DE LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

L'exploitation des données transmises par les cliniciens et les biologistes permet de décrire le nombre, les caractéristiques des personnes infectées et les tendances épidémiologiques, afin d'orienter les actions de prévention, de dépistage et de prise en charge et d'apporter des éléments qui servent à les évaluer.

LE DISPOSITIF DE DÉCLARATION ÉVOLUE AVEC e-DO, APPLICATION EN LIGNE

Santé publique France a mis en œuvre l'application e-DO afin de :

- **faciliter le processus** et les échanges entre les différents acteurs ;
- **réduire les délais** de transmission des notifications ;
- **garantir des échanges** sécurisés.

e-DO POUR LA DÉCLARATION DU VIH ET DU SIDA

Depuis 2016, ce dispositif repose sur la saisie en ligne et la transmission électronique des informations concernant les infections par le VIH et le sida via l'application e-DO. Le circuit de déclaration de la DO du VIH est modifié par rapport au circuit papier : chaque co-déclarant (clinicien et biologiste) déclare indépendamment, pour le même patient, tout diagnostic d'infection à VIH.

COMMENT DÉCLARER SUR e-DO ?

1 CRÉATION DE VOTRE COMPTE

Vous devez être muni de votre carte de professionnel de santé (CPS), disposer d'un lecteur de cartes et d'une connexion à internet. En vous connectant sur www.e-do.fr, vous renseignez votre profession (clinicien ou biologiste) et vos coordonnées. Vous pourrez, ensuite, créer différents profils pour chaque lieu dans lequel vous exercez. À votre demande, des personnels autorisés (technicien d'études cliniques, interne, etc.) disposant d'une carte de la famille CPS peuvent également activer un profil pour la saisie des DO.

2 DÉCLARATION

Que vous soyez clinicien, biologiste ou personnel autorisé, vous devez saisir votre déclaration sur e-DO. La déclaration est enregistrée dans votre espace et peut être complétée avant envoi s'il vous manque des informations. Les autorités sanitaires peuvent également échanger avec vous, notamment pour vous demander des compléments d'information sur vos déclarations.

AVEC L'APPLICATION e-DO, VOUS POUVEZ :

- anonymiser les données déclarées en générant un code à partir de l'initiale du nom, prénom, de la date de naissance et du sexe de votre patient. Les données identifiantes ne sont pas conservées dans l'application ;
- renseigner uniquement les informations nécessaires grâce à une interface interactive et des contrôles de cohérence ;
- consulter vos déclarations des douze derniers mois et des tableaux de bord.

COMMENT S'ÉQUIPER ET SE CONNECTER ?

DISPOSER D'UNE CARTE DE PROFESSIONNEL DE SANTÉ ET D'UN LECTEUR DE CARTES

La connexion à l'application e-DO repose sur le dispositif des cartes de professionnels de santé (CPS).

Ces cartes, délivrées par l'Agence du numérique en santé (ANS), contiennent les données d'identification de leur porteur (identité, profession, spécialité) et ses situations d'exercice (cabinet ou établissement).

Cet outil favorise une authentification forte à l'application et garantit la sécurité des échanges tout au long du processus de déclaration.

Comme toute carte à puce sécurisée, son utilisation nécessite l'installation, par les services informatiques de votre établissement, d'un lecteur connecté à votre ordinateur. Les cartes CPS sont compatibles avec les lecteurs de type Sesam Vitale.



OBTENIR UNE CARTE DE LA FAMILLE CPS

Les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes inscrits auprès de leur ordre professionnel disposent automatiquement d'une carte CPS.

Les autres professionnels de santé en font la demande auprès de l'ANS. Pour les autres personnels de la structure, chaque directeur d'établissement, ou son mandataire, peut faire une demande pour obtenir des cartes normatives (CPE ou CPA) auprès de l'ANS.

Pour plus d'informations sur le dispositif CPS, consultez le site de l'ANS :
<https://esante.gouv.fr/secure/cartes-et-certificats/CPS>

Catégorie A

Chez l'adulte ou l'adolescent infecté par le VIH, c'est la présence d'au moins un de ces critères, en l'absence de critères de la catégorie B ou C :

- Infection VIH asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée
- Primo infection VIH symptomatique

Catégorie B

Chez l'adulte ou l'adolescent infecté par le VIH, c'est la présence d'au moins une de ces manifestations cliniques, ne faisant pas partie de la catégorie C :

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou répondant mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38,5°C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Listériose
- Neuropathie périphérique

Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition du SIDA chez l'adulte. Une seule de ces pathologies classe l'adulte en catégorie C :

- Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
- Candidose de l'œsophage
- Cancer invasif du col
- Coccidioïdomycose disséminée ou pulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate ou ganglions)
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieures à 1 mois ; bronchique, pulmonaire ou œsophagienne
- Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire
- Isosporose intestinale chronique (>1 mois)
- Sarcome de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébral primaire
- Infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii*, disséminée ou extrapulmonaire
- Infection à *Mycobacterium tuberculosis* quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire)

- Infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- Pneumonie à *Pneumocystis carinii*
- Pneumonie récurrente
- Leucoencéphalite multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle récurrente
- Toxoplasmose cérébrale
- Syndrome cachectique dû au VIH

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022 / 2023

Nom : KIZONZOLO DE BELLO

Prénom : Saënsie-Orlène

Titre de la thèse :

L'ADAPTATION DE POSOLOGIE CHEZ L'ENFANT VIVANT AVEC LE VIH

Mots-clés : VIH / Enfant / Pédiatrie / Prévention / Transmission mère-enfant / Dépistage / Adaptation de posologie / Antirétroviraux / Trithérapie / Schéma thérapeutique / Infectiologie

Résumé :

En France, grâce à la stratégie de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant au cours de la grossesse, moins de 10 nouveau-nés voient le jour infectés par le virus. Cependant, une fois le traitement instauré, le défi est aujourd'hui du côté du choix des molécules et de l'adaptation de leur posologie, dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique individuelle, spécialisée et la mieux tolérée possible pour ces enfants sous antirétroviraux.

Membres du jury :

Président : DECAUDIN Bertrand, PU-PH en Pharmacie clinique au CHRU de Lille

Directrice de thèse : GOFFARD Anne, PU-PH en Virologie au CHRU de Lille

Assesseurs : AISSI Emmanuelle, PH en Infectiologie au CHU de Tourcoing
TAKENNE Serge, Docteur en pharmacie, Titulaire à Roubaix