

# **Place et perspectives de la recherche pédiatrique sur le site d'Abidjan**

Dr Valériane Leroy, Pr Timité-Konan  
pour le pôle pédiatrique PACCI

Journées PACCI, Abidjan, 29/9/2008

# Constat de l'épidémie pédiatrique

- Ampleur de l'épidémie pédiatrique VIH en Afrique
  - Insuffisance d'accès aux interventions de PTME
    - 33% des femmes éligibles ont reçu une PTME en 2007
    - Côte d'Ivoire : 15%-44% en 2008 (PEARL)
  - > 2 millions d'enfants vivants avec le VIH en 2007
  - Mortalité élevée et précoce des enfants infectés par le VIH non traités : 35% à 12 mois, 52% à 24 mois
- Insuffisance de la couverture en traitement antirétroviral (TAR) des enfants : 10% des enfants éligibles en 2007
  - Accès au diagnostic difficile chez l'enfant <18 mois
    - Exposition prolongée à l'allaitement
    - Technique PCR peu accessible
  - Implication de toute la famille
  - Expertise personnel soignant insuffisante
  - Formulations et dosages pédiatriques manquants

# Relative inertie de la recherche clinique pédiatrique

- Peu de recherche clinique en général chez l'enfant
  - Spécificité éthique : protection des personnes
  - Population « sensible », fragile
  - Problématique commune à l'adulte : utile pour l'enfant mais insuffisant
- Inertie aggravée dans le contexte du VIH
  - Stigmatisation familiale
  - Infection de l'enfant = épidémie du Sud ++
- Paradoxe devant la multiplicité des questions de recherche entre 0 et 18 ans...

# Historique de la recherche pédiatrique dans PACCI

- 1996-2004
  - Suivi des enfants (0-2 ans) issus des projets de PTME : Ditrane ANRS 049 et Ditrane Plus ANRS 1202
  - Cohorte enfant avant et après ARV : Projet Enfants ANRS 1244/1278
  - Prise en charge psychosociale des enfants : ANRS 1277
- Depuis 2004-2008
  - Monitoring des programmes pédiatriques d'accès aux ARV : recherche opérationnelle en partenariat avec Aconda
  - Dépistage précoce des enfants infecté en routine
    - Pedi-Test ANRS 12165 : acceptabilité sociale du dépistage
    - Pedi-Test DBS ANRS 12183 : faisabilité et performances DBS

# Perspectives de recherche pédiatrique

## Pôle pédiatrie PACCI en 2008

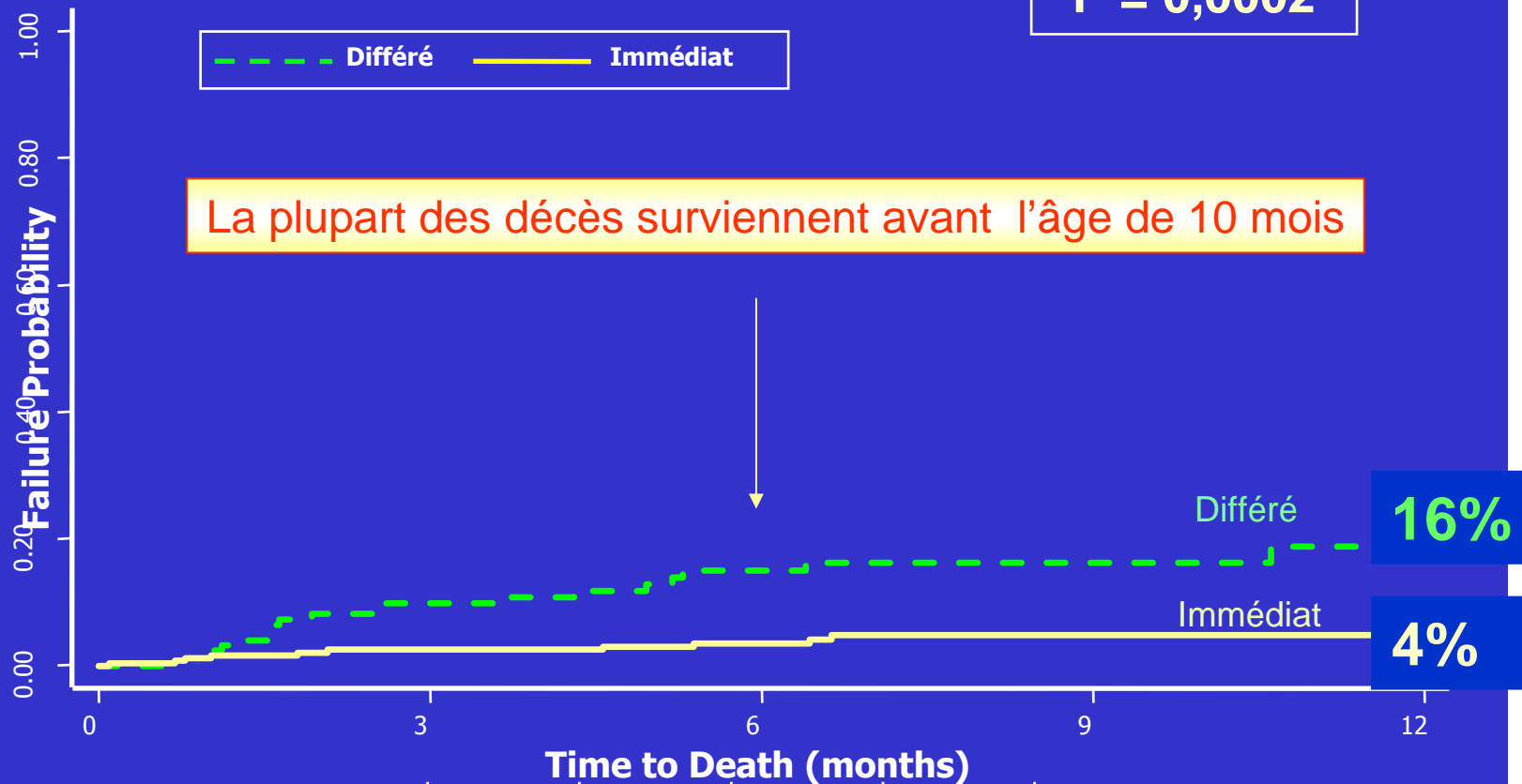
- **Axe : dépistage et traitement ARV précoce du nourrisson**
  - Essai clinique multicentrique international : MONOD
    - soumis à l'ANRS (03/2008) et à European Developing Countries Trial Partnership (EDCTP) (04/2008)
  - Evaluer la prise en charge spécifique du VIH chez l'enfant (0-5 ans) dans la file active du programme Aconda : AO 15/09/2008
    - Accès au diagnostique et au traitement ARV
    - PTME et réponse au traitement chez l'enfant
    - Adhérence petite enfance
- **Axe : adolescents**
  - Prise en charge et devenir des adolescents : AO Sidaction 12/09/2008

# Essai CHER, Afrique du Sud

75% réduction de la mortalité dans le bras traitement antirétroviral immédiat versus traitement différé

(Violari A., IAS Sydney, 2007)

**P = 0,0002**



Patients at risk	Month 0	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
Arm 1	125	104	72	44	22
Arm 2 & Arm 3	252	213	145	99	52

# Quand débiter le traitement antirétroviral (TAR) chez l'enfant n'est plus une question !

Révision des recommandations OMS pédiatriques lors de la consultation technique les 10-11 avril 2008 :

- Débuter un TAR systématique dès le diagnostic chez tous les enfants infectés de moins de 12 mois
- Diagnostic systématique du VIH des enfants exposés dès S6 de vie
- Traitement ARV en première ligne
  - Si exposition à une intervention PTME – ou ? : AZT-3TC-NVP
  - Si exposition à une intervention PTME + : AZT-3TC-LPV/r

# Mais, ... en pratique ?

- Accès précoce à la population cible des enfants infectés ?
- Acceptabilité familiale du dépistage pédiatrique du VIH ?
- Outils diagnostiques précoces ?
- Formulations ARV pédiatriques ?
- Quelles tolérance, adhérence et réponse au traitement ARV 1ère ligne ?
- Arrêt possible ? Quand ? Allègement possible ? Quand, comment ?
- Co-morbidité : tuberculose, hépatites, ...?

# Collaboration leDEA, WADA pédiatrie, NIH

Age médian à l'initiation du TAR : 5 ans (EIQ : 2-9)

Centre	Nombre d'enfants	<12 mois	12-35 mois	36-59 mois	60+ mois
	N	%	%	%	%
UPEIV	71	0	41	18	41
CePReF	304	1	19	19	61
CHU Yopougon	647	1	16	16	67
CIRBA	126	5	26	23	46
MTCT plus	74	12	54	11	23
FAJARA	22	0	14	18	68
Korle BU Hosp	125	2	18	22	58
Hop G. Touré	657	3	31	19	47
Hop A Royer	100	1	13	15	70
Overall	2126 (100%)	<b>2</b>	24	18	56

# Spécificités des questions du traitement antirétroviral du nourrisson/adulte

- Primo-infection différente : charge virale ARN beaucoup plus élevée dans les premiers mois de vie (Rouet, Pediatrics, 2003)
- Réponse au traitement antirétroviral ? contrôle virologique globalement moins bon chez les enfants : Quels sont les déterminants de cette variabilité ?
  - Stock viral?
  - Adhérence ?
  - Pharmacocinétique?
- Pharmacocinétique : données rares <3 ans ?
- Adhérence de l'enfant (0-5 ans) dans une maladie familiale ?

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



# **Projet MONOD**

## **Essai multicentrique international**

### **Stratégie de prise en charge antirétrovirale précoce du nourrisson**

Partenariat

Europe : Belgique, France, Luxembourg

Afrique : Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Rwanda

ANRS : 15 mars 2008; EDCTP : 1er avril 2008

# Problématique (1) : le traitement antirétroviral à vie chez l'enfant

- Si TAR à vie pour des enfants traités dès 6 semaines de vie
  - problèmes de toxicité, de résistance, d'observance ?
  - a priori plus importants à terme que chez les adultes
- Peut-on arrêter un TAR ?
  - Essai CHER : évaluation d'interruptions thérapeutiques (IT) en cours
  - Mais IT plutôt non souhaitables chez l'adulte ? TRIVACAN, SMART
- **Peut-on alors simplifier le TAR continu chez des enfants en succès virologique après une phase d'induction ?**
  - Deux objectifs possibles pour un TAR de maintenance simplifié
  - **L'épargne d'une classe thérapeutique** (IP ou NNRTI) pour la préserver en cas d'échec quand les 2èmes lignes sont peu accessibles ?
    - Essai NEVEREST en Afrique du Sud : passage à NVP après réponse à LPV/r
    - Passage d'une tri- à une monothérapie (LPV/r) : ici non envisagée
  - **Le passage à une prise par jour** pour faciliter l'observance dans un contexte où elle est bonne mais les oublis sont fréquents : +++

# Problématique (2) : simplifier le TAR à vie des enfants traités tôt ?

- **Hypothèse : un traitement de maintenance simplifié en une prise par jour pourrait réduire la toxicité et améliorer l'observance à long terme tout en conservant les bénéfices du traitement, c'est-à-dire sans aucun échec virologique**
- Les critères de choix pour un tel traitement simplifié sont :
  - la recherche d'une trithérapie efficace
  - molécule a priori disponible à court terme
  - demi-vie compatible avec une seule prise/jour
  - palatabilité acceptable
  - tolérance a priori acceptable pour des enfants âgés de 18 mois
  - présentation galénique permet l'administration du traitement à partir de l'âge de 18 mois

# Problématique (3) : quel TAR utiliser ?

TAR en phase de simplification :  $\geq$ S60-S112

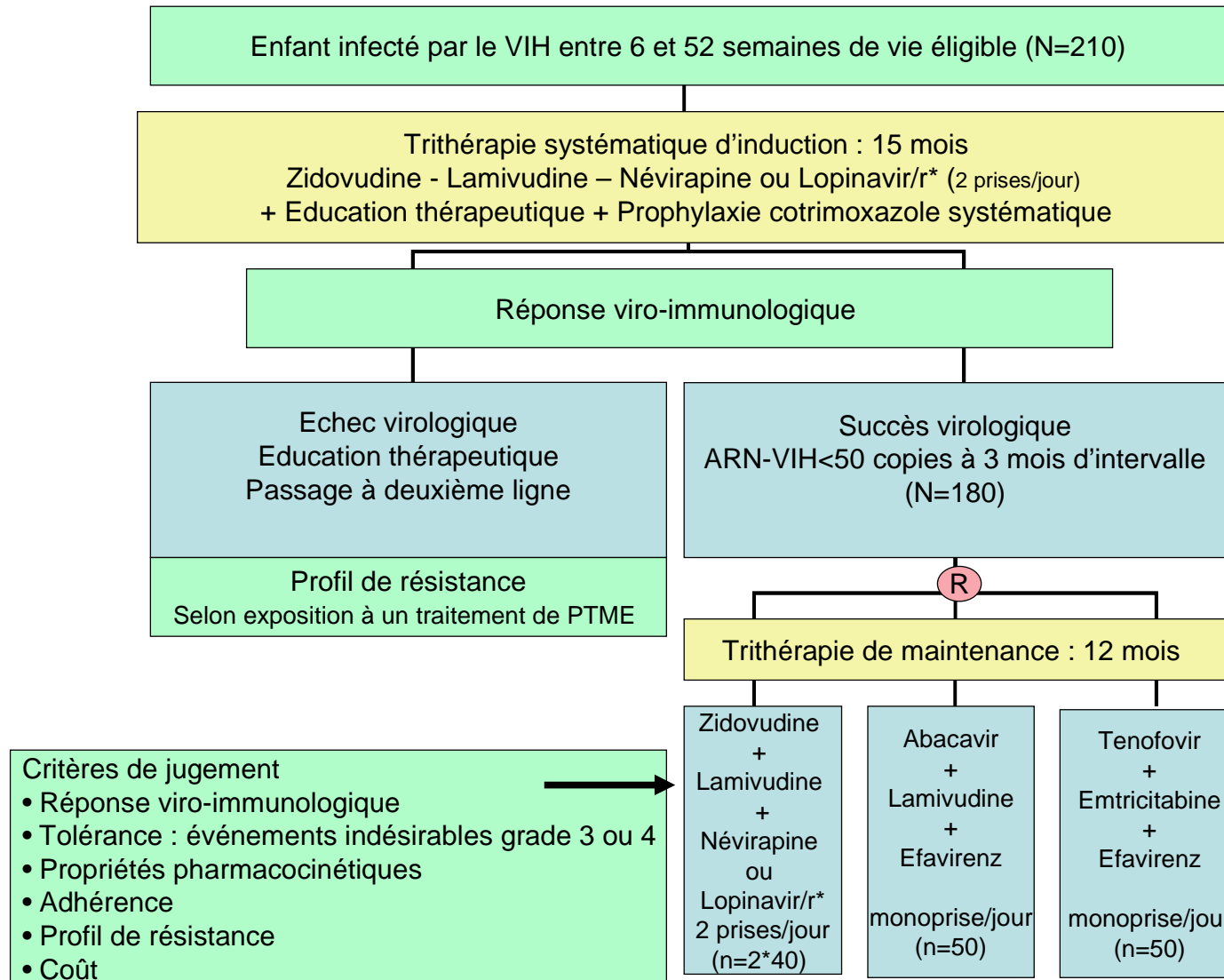
	Goût	Formulation	Tolérance	Une prise/jour	Age minimum utilisation	Rmqs
<b>ABC</b>	+	Sp 20mg/ml	Hypersensibilité grave + Acidose lactique	2x/j	2 ans	Pk ? Intérêt TBC
<b>3TC</b>	+	Sp 5-10 mg/ml	Toxicité minimale Acidose lactique	+	Naissance	
<b>FTC</b>	+	Sp 10 mg/ml	Toxicité minimale Acidose lactique	+	Naissance	
<b>TDF</b>	+	ND : cp à préparer	Toxicité osseuse et rénale à évaluer	+	Périnatal en cours TEMAA Adulte	Tolérance à étudier >15 mois
<b>EFV</b>	+	Sp 30 mg/ml	Rash cutané Troubles neurologiques Transaminases élevées	+	3 ans	Tolérance à étudier <3 ans Intérêt TBC
<b>LPV</b>	-	Sp (80+20) mg/ml	Troubles digestifs	2x/j	2 mois	Pk en 1 prise/jour?

- Stratégie a priori puissante et bien tolérée
- Trithérapie : ABC-3TC-EFV ou TDF-FTC-EFV

# Question ?

Chez des enfants identifiés le plus tôt possible dès 6 semaines de vie et à qui un traitement antirétroviral d'induction prescrit systématiquement permettrait d'atteindre un contrôle virologique au bout de 15 mois, est-il possible de simplifier le traitement avec une trithérapie suppressive mais en **une seule prise par jour** (ABC-3TC-EFV ou TDF-FTC-EFV) par rapport à la poursuite du traitement d'induction en deux prises/jour et ce pendant une période durable (>12 mois) ?

# Schéma d'étude : essai de phase 2b ouvert, randomisé, international



\* Si exposition à une intervention de PTME périnatale

# Consortium projet MONOD

- **Equipe A : INSERM Unité 897, Bordeaux (méthodologie)**  
Investigateur coordonateur : V. Leroy  
R. Becquet, G. Chêne, F. Dabis, R. Salamon
- **Equipe B : CHU Luxembourg, Luxembourg (infectiologie)**  
Responsable : V. Arendt,  
JC Karasi, D. Perez-Bercoff
- **Equipe C : CHU HUDERF, Bruxelles, Belgique (pédiatrie)**  
Responsable : P. Lepage
- **Equipe D : EA 3620, Paris Descartes**  
Responsable : S. Blanche : pédiatrie  
D. Hirt, JM Treluyer, S. Urien: pharmacologie  
ML. Chaix, C. Rouzioux : virologie
- **Equipe E : EA 4205, Montpellier**  
Responsable : P. Van de Perre : virologie  
V Foulongne, M. Segondy
- **Equipe F : site Abidjan, Côte d'Ivoire**  
Responsable : M. Timité-Konan,  
Epidémiologie : P. Coffié , DK. Ekouévi, C  
Amani-Bosse  
Maladies infectieuses : X. Anglaret, C. Danel,  
C. Seyler, B. Tonwe-Gold,  
Pédiatrie : M-F. Anaky, A. Kouakoussui, P.  
Touré, FE Tanoh, L. Adonis, M. Timité-  
Konan  
Sciences sociales : H Aka-Dago, H Brou, C.  
Moh  
Laboratoire CeDRes : H. Menan, A Emieme,  
T. Toni, D Julia-Ekaza, V. Yapo
- **Equipe G : site Ouagadougou, Burkina Faso**  
Responsable : N. Meda, épidémiologiste  
Pédiatrie : L. Kam, D. Yé  
Sciences Sociales : B. Bila  
Laboratoire : M. Sawadogo, R. Ouedraogo
- **Equipe H : site Kigali, Rwanda**  
Responsable : M. Kramer, microbiologiste,  
Laboratoire : A. Asiiimwe, Odette Mukabayire  
Pédiatrie : Kizito Kayumba, J. Mugabo, J.  
Niyibizi, A. Peltier,

**Devenir et difficultés psycho-sociales des  
adolescents infectés par le VIH pris en  
charge à Abidjan dans le programme  
ACONDA  
(CEPREF, CHU DE YOPOUGON)  
PRADO-CI  
AO scientifique SIDACTION n°19 2008**

**Investigateurs**

- **Nord** : Dr Valériane Leroy, Inserm U897, ISPED, Bordeaux
- **Sud** : Dr Hortense Aka Dago-Akribi, Département de Psychologie, Université de Cocody, Abidjan

# Objectifs

Identifier les difficultés psycho-sociales et comportementales et leurs déterminants chez les adolescents infectés par le VIH pris en charge au Cepref (Hôpital de jour et centre de consultation ambulatoire) et au centre hospitalier universitaire (CHU) de Yopougon, à Abidjan, Côte d'Ivoire

1. Décrire le contexte psychosocial et économique des adolescents
2. Identifier les problèmes liés au vécu de l'adolescent avec le VIH
3. Evaluer les connaissances attitudes, comportements et pratiques vis-à-vis de la sexualité et de la santé de reproduction (grossesse)
4. Identifier les conduites addictives (tabac, alcool, drogues)
5. Identifier les difficultés du passage de l'adolescent de la prise en charge pédiatrique à la prise en charge adulte

# Recherche de santé publique opérationnelle

- Aconda
- Bases de données internationales
  - Collaboration : Kids ART-LINC ANRS 12147/ USAID
  - Collaboration leDEA, WADA, NIH : groupe de travail pédiatrique (pWADA)
    - Projet multirégional : mortalité et perte de programme
  - Questions médico-économiques ...

# Quelle recherche pédiatrique sur le site PACCI ?... Bilan

- Capacité à faire émerger des projets
  - Originaux
  - Structurants pour le pôle pédiatrique
  - Multidisciplinaires
    - Clinique
    - Épidémiologie
    - Sciences sociales
    - Médico-économie
  - Outils
    - Essai clinique randomisé ou cohorte
    - Enquête ad hoc
    - Base de données

- **Enfants et leur famille**
- **Programme PACCI** : G Allou, C Amani-Bosse, X. Anglaret, H. Brou, P. Coffié , C. Danel, DK. Ekouévi, M. Koné, B. Kouadio, MAC. Oga, T. N'Dri-Yoman
- **CHU de Yopougon** : Pr M. Timité-Konan, Pr L. Koffi-Adonis, Dr FE Tanoh
- **Programme Aconda** : Drs C Amani-Bosse, E. Aka-Addi, MF Anaky, K. Brou, A. Kouakoussui, M. Koné, E. Messou, N'Gbeche, T. N'Dri-Yoman, P. Touré, S. Touré
- **Laboratoire CeDRes** : Pr H. Menan, A Emieme, A. Inwoley, D Julia-Ekaza, T. Ouassa, T. Toni, V. Yapou
- **Département de Psychologie**, Université de Cocody : H. Aka Dago-Akribi, B. Bouah, M.C. Cacou, C. Moh
- **Inserm U897, ISPED, Bordeaux, France** : X. Anglaret, R. Becquet, G. Chêne, F. Dabis, J. Duvignac, S. Karcher, V. Leroy, C. Ndongki, K. Malateste, R. Salamon, C. Seyler
- **Equipes de virologie, pharmacologie, pédiatrie : EA 3620**, Université Paris Descartes : S. Blanche, ML Chaix, JM Treluyer, C. Rouzioux
- **ANRS PED et Groupe Mère-Enfant ANRS AC 12**