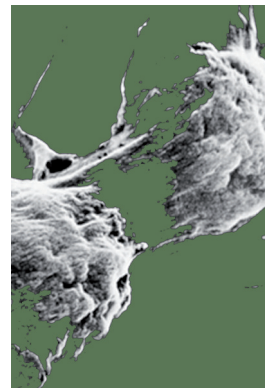


# Infection de l'enfant par le VIH dans les pays industrialisés

## État des lieux et enjeux futurs

Pierre Frange<sup>1,2,3</sup>, Stéphane Blanche<sup>1,2,4</sup>, Marie-Laure Chaix<sup>2,3</sup>

► En 2013, 1500 enfants ont été suivis en France pour une infection à VIH (virus de l'immunodéficiência humaine). Si le développement des antirétroviraux a permis une quasi-disparition de la mortalité infantile de ces enfants qui atteignent l'âge adulte dans une situation clinique relativement satisfaisante, leur prise en charge se heurte à d'indéniables difficultés : diagnostic souvent tardif, fréquents échecs virologiques sous traitement, évaluation quasi inexistante de la tolérance à moyen/long terme des antirétroviraux. Pour le futur, un enjeu majeur sera l'étude du contrôle fonctionnel du virus, que pourrait faciliter la précocité d'instauration des antirétroviraux, et qui pourrait permettre d'espérer un arrêt sans risque du traitement chez certains de ces enfants. ◀



<sup>1</sup> Unité d'immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatriques, Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France ;

<sup>2</sup> EA 3620, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France ;

<sup>3</sup> Laboratoire de microbiologie, Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France ;

<sup>4</sup> Institut IMAGINE, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

[pierre.frange@nck.aphp.fr](mailto:pierre.frange@nck.aphp.fr)  
[stephane.blanche@nck.aphp.fr](mailto:stephane.blanche@nck.aphp.fr)  
[marie-laure.chaix@sls.aphp.fr](mailto:marie-laure.chaix@sls.aphp.fr)

### 1983-2013 : trente ans de développement des antirétroviraux ont modifié drastiquement l'épidémie de VIH pédiatrique dans les pays développés

Trente ans après les premières observations d'enfants atteints de Sida (syndrome de l'immunodéficiência humaine acquise) [1, 2], le développement de l'utilisation des antirétroviraux en prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME) du virus de l'immunodéficiência humaine (VIH) a permis de décroître drastiquement le risque de transmission virale. La prévention de la transmission de la mère à l'enfant associe actuellement en France : (1) l'instauration précoce (au plus tard à 24 semaines d'aménorrhée) d'une multithérapie antirétrovirale chez toutes les femmes enceintes VIH<sup>+</sup> ; (2) en cas de mauvais contrôle de l'infection maternelle durant la grossesse, la réalisation d'une césarienne prophylactique et l'administration d'une perfusion périnatale de zidovudine (AZT) ; (3) l'administration aux nouveau-nés d'une prophylaxie par AZT, voire d'une bi-/trithérapie antirétrovirale en fonction du risque de transmission virale mère-enfant (TME) ; et (4) le recours systématique

à un allaitement artificiel [3]. Grâce à ces interventions, le taux de transmission mère-enfant, qui atteignait plus de 20 % à la fin des années 1980, est actuellement quasi nul dans les pays industrialisés chez les femmes VIH<sup>+</sup> régulièrement suivies et traitées par antirétroviraux pendant leur grossesse [4]. Actuellement, le nombre de nouveau-nés VIH<sup>+</sup> naissant en France est de 10-15/an environ [3], et ces transmissions mère-enfant résiduelles sont liées davantage à une carence du dépistage chez les femmes enceintes VIH<sup>+</sup>, plutôt qu'à un échec de la prévention de la transmission de la mère à l'enfant par antirétroviraux proprement dite. À titre d'exemple, chez les 22 enfants nés en France et adressés à l'hôpital Necker (Paris, France) pour une découverte récente d'infection à VIH-1 entre 2006 et 2012, les causes de transmission mère-enfant étaient les suivantes : absence de diagnostic d'une primo-infection maternelle survenue en cours de grossesse ou d'allaitement (chez des femmes dont le dépistage était négatif en début de grossesse) (54 %), absence de dépistage du VIH pendant la grossesse (14 %), échec de la prévention de la transmission de la mère à l'enfant par antirétroviraux lié à une inobservance à l'égard du suivi médical et/ou du traitement (32 %) [5]. L'évolution des enfants VIH<sup>+</sup> a également été bouleversée par la généralisation des antirétroviraux et les progrès considérables de leur développement sous des formes galéniques adaptées à la pédiatrie. En effet, 10 à 15 % des enfants infectés en période périnatale présentaient une

évolution spontanée rapidement défavorable, avec l'apparition précoce d'un déficit immunitaire profond souvent associé à une encéphalopathie dans la première année de vie et un risque élevé de décès avant trois à quatre ans [6]. L'administration précoce d'antirétroviraux à l'ensemble des nourrissons VIH<sup>+</sup> a entraîné une diminution drastique de la mortalité précoce de ces enfants à moins de 1 % dans les pays industrialisés [7, 8]. Outre cet impact majeur sur la mortalité, les antirétroviraux ont permis à la plupart des enfants infectés en période périnatale et suivis dans ces pays de connaître désormais une évolution clinique et biologique stable, et d'atteindre l'âge adulte avec une situation clinique relativement satisfaisante [9].

Cependant, l'épidémie pédiatrique de VIH ne peut être considérée comme éteinte en France et, en plus des cas résiduels de transmission mère-enfant survenant chez des femmes enceintes VIH<sup>+</sup> accouchant en France, de nouvelles infections à VIH sont régulièrement prises en charge, voire diagnostiquées, dans notre pays chez des enfants migrants provenant majoritairement d'Afrique sub-saharienne [10]. Aussi, le nombre total d'enfants VIH<sup>+</sup> suivis en France est-il resté stable au cours des dernières années, estimé à 1500 environ. Le traitement et le suivi restent actuellement complexes et spécifiques pour ces patients, dont le jeune âge et les spécificités socio-épidémiologiques ne permettent pas que soient extrapolées directement les recommandations de prise en charge destinées aux adultes. Enfin, à l'heure où d'importantes pistes de recherche se développent concernant les stratégies qui induisent un contrôle fonctionnel, voire une éradication, de l'infection virale chez les adultes VIH<sup>+</sup>, il sera crucial d'établir dans quelles mesures celles-ci pourraient être appliquées aux enfants infectés en période périnatale.

## Quels enjeux actuels pour les enfants VIH<sup>+</sup> dans les pays développés ?

### Un dépistage souvent trop tardif des cas pédiatriques de VIH

En France, les nourrissons nés de mère VIH<sup>+</sup> bénéficient actuellement d'un suivi spécialisé clinique et biologique poursuivi au minimum jusqu'à l'âge de deux ans. Le suivi virologique (mesure de l'ARN et de l'ADN VIH) permet le dépistage précoce (avant l'âge de trois mois), généralement avant tout symptôme clinique, des enfants infectés après échec de la prévention de la transmission mère-enfant et l'instauration rapide d'une multithérapie antirétrovirale prévenant le risque de morbidité/mortalité infantile liée au VIH. Cependant, une grande partie des nourrissons VIH<sup>+</sup> nés en France étant infectés en raison d'une carence du dépistage de leur mère durant la grossesse ou l'allaitement, ils ne bénéficient pas de ce suivi postnatal systématique. Chez ces enfants, le diagnostic de VIH n'est souvent évoqué que tardivement, à un stade avancé de la maladie, ce qui entraîne un risque important de séquelles (notamment de séquelles neurologiques définitives en cas d'encéphalopathie initiale), malgré l'orientation rapide vers une prise en charge spécialisée et l'instauration d'antirétroviraux dès le diagnostic réalisé [5].

Concernant les enfants migrants, on constate également que le diagnostic de VIH est souvent évoqué ou proposé tardivement après leur

arrivée en France. Ainsi, les 26 enfants migrants adressés à l'hôpital Necker (Paris, France) pour une infection à VIH diagnostiquée en France entre 2006 et 2012, avaient tous bénéficié, avant le diagnostic d'infection par le VIH, d'un suivi médical précoce et régulier auprès d'une structure de soins française. Cependant, alors que la majorité d'entre eux (61,5 %) étaient a-/pauci-symptomatiques à leur arrivée en France (61,5 % au stade CDC N/A<sup>1</sup>), le dépistage du VIH avait souvent été proposé beaucoup plus tardivement (jusqu'à 4,5 ans plus tard), à un stade avancé de la maladie (69,2 % au stade CDC B/C) [5].

Si la prévalence de l'infection à VIH est actuellement faible dans les pays industrialisés, il reste nécessaire – notamment chez les enfants migrants venant de zones de forte endémie – de savoir évoquer précocement ce diagnostic et d'en proposer le dépistage devant tout signe clinique évocateur (parotidomégalie, polyadéno-pathie, hépato-splénomégalie inexpliquée, etc.) afin de permettre l'instauration précoce d'un suivi spécialisé et d'un traitement antirétroviral et de limiter le risque de séquelles définitives chez ces enfants.

### Un taux d'échecs virologiques particulièrement élevé

Le traitement antirétroviral utilisé chez l'enfant en première ligne associe deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de la protéase (IP) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) (Tableau 1). Ce traitement implique la prise quotidienne par voie orale de trois antirétroviraux, sans aucune interruption, à raison d'une à deux prises par jour (en fonction de l'association choisie). Son objectif est l'obtention, dans la première année de traitement, et le maintien ultérieur, d'une virémie indétectable au seuil de 50 copies du virus/ml. En cas de virémie restant détectable 12 mois après l'instauration du traitement, ou en cas de rebond ultérieur de celle-ci sous traitement, on parle d'échec virologique. Or, la proportion d'enfants présentant un échec virologique est plus du double de celle des adultes infectés par voie hétérosexuelle, même dans les pays industrialisés [11]. Cela entraîne un risque particulièrement élevé de sélection et d'archivage précoce de virus résistants aux antirétroviraux, grevant ainsi de façon dramatique les possibilités thérapeutiques futures d'une population qui va requérir un traitement antiviral durant des décennies [12].

Plusieurs facteurs contribuent à expliquer les différences de résultats entre enfants et adultes, au premier plan desquels on note les très fréquentes difficultés d'observance à l'égard des antirétroviraux, débutés

<sup>1</sup> Classification du Centers for disease control and prevention (1992). La classification reconnaît 3 stades, A, B et C, de gravité croissante.

### Choix préférentiels (présentation sans ordre de préférence)

Deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	Inhibiteur de la protéase	Commentaires
Zidovudine + lamivudine	Lopinavir/ritonavir	Contre-indication chez le nouveau-né prématuré
Zidovudine + abacavir *	Lopinavir/ritonavir	Contre-indication chez le nouveau-né prématuré Uniquement si HLA-B*5701 négatif
Lamivudine + abacavir	Lopinavir/ritonavir	Contre-indication chez le nouveau-né prématuré Uniquement si HLA-B*5701 négatif
Zidovudine + lamivudine	Atazanavir/ritonavir	À partir de l'âge de six ans
Zidovudine + abacavir *	Atazanavir/ritonavir	À partir de l'âge de six ans Uniquement si HLA-B*5701 négatif
Lamivudine + abacavir	Atazanavir/ritonavir	À partir de l'âge de six ans Uniquement si HLA-B*5701 négatif

### Choix alternatifs (présentation sans ordre de préférence)

Deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse	Commentaires
Zidovudine + lamivudine	Nevirapine	
Zidovudine + abacavir *	Nevirapine	Uniquement si HLA-B*5701 négatif
Lamivudine + abacavir	Nevirapine	Uniquement si HLA-B*5701 négatif
Zidovudine + lamivudine	Efavirenz	À partir de l'âge de trois ans
Zidovudine + abacavir *	Efavirenz	À partir de l'âge de trois ans Uniquement si HLA-B*5701 négatif
Lamivudine + abacavir	Efavirenz	À partir de l'âge de trois ans Uniquement si HLA-B*5701 négatif

**Tableau 1. Associations d'antirétroviraux actuellement recommandées en traitement de première ligne de l'enfant VIH\* en France.** Pour plus de détails, consulter [3]. \* Association d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse à privilégier chez le nourrisson de moins de 24 mois et en cas de risque élevé d'observance incomplète.

chez tous les nourrissons dès le diagnostic d'infection à VIH posé, et poursuivis au très long cours (oubli/saut de certaines prises, voire interruption complète plus ou moins prolongée de l'ensemble du traitement). Notamment, il est souvent difficile pour les parents de nourrissons dépistés précocement, et donc asymptomatiques, de percevoir la nécessité d'un tel traitement et les risques potentiels engendrés par l'irrégularité dans l'administration des antirétroviraux. Ce risque d'inobservance, qui s'accroît souvent chez le grand enfant et l'adolescent, est souvent aggravé par la situation de profond dénuement socio-économique et psychologique des enfants récemment infectés, même dans les pays industrialisés, car la majorité d'entre eux sont nés de parents migrants. Par ailleurs, si des progrès significatifs ont été faits dans la mise à disposition de formes galéniques adaptées à la population pédiatrique, des efforts restent nécessaires pour développer des médicaments pédiatriques équivalents à ceux qui sont disponibles pour traiter les adultes. À titre d'exemple, la névirapine et le lopinavir/ritonavir (LPV/r), respectivement seul INNTI et seul IP dispo-

nibles dans des formes galéniques adaptées pour traiter les enfants VIH\* âgés de moins de trois ans, ne font plus partie en France des choix préférentiels de traitement des adultes VIH\* ; ils ont été supplantés par d'autres molécules dotées d'une acceptabilité, d'une efficacité et/ou d'une tolérance meilleures [3]. Il existe donc un besoin réel de poursuivre le développement de formes galéniques d'antirétroviraux spécifiquement adaptées aux nourrissons et aux jeunes enfants, notamment pour certaines classes récentes d'antiviraux (INNTI de deuxième génération, inhibiteurs de l'intégrase). Par ailleurs, il est frappant de constater qu'il n'existe, dans les pays développés, aucune coformulation d'antirétroviraux disponible en solution buvable ou comprimés minidosés adaptés aux jeunes enfants, alors que de telles galéniques sont paradoxalement disponibles dans beaucoup de pays du Sud sous forme générique.

### Une surveillance spécifique nécessaire de la toxicité potentielle des antirétroviraux chez l'enfant

Le développement progressif de nouveaux antirétroviraux adaptés à l'enfant a permis de s'affranchir complètement de molécules, comme la stavudine, dont la tolérance clinique est médiocre. Ainsi, certains effets secondaires, comme les lipodystrophies, fréquentes il y a 15 ans, ont quasiment disparu chez les enfants

VIH\* actuellement suivis en France. D'une manière générale, l'évaluation de la tolérance des antirétroviraux actuellement disponibles en pédiatrie reste balbutiante, principalement leur potentielle toxicité à moyen/long terme (Tableau II). Certains effets secondaires, comme les troubles métaboliques induits par les IP [13, 14] ou les signes biologiques

Antirétroviraux	Effets secondaires à court terme	Effets secondaires à moyen/long terme
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
Zidovudine	Anémie	Pigmentation unguéale, lipodystrophie, cardiomyopathie [27]
Lamivudine	Rash cutané (rare)	
Abacavir	Réactions d'hypersensibilité	
Didanosine	Pancréatite, acidose lactique	Neuropathies périphériques, lipodystrophie, hypertension portale (rare)
Emtricitabine		Hyperpigmentation cutanée
Ensemble des INTI		Signes biologiques de dysfonctionnement mitochondrial (plus marqués avec la didanosine et la zidovudine) [15, 16]
<b>Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse</b>		
Tenofovir		Néphrotoxicité (dysfonctionnement tubulaire, insuffisance rénale aiguë) induisant une toxicité osseuse (hypophosphatémie, ostéopénie) [18, 28]
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
Nevirapine	Rash cutané, hépatite cytolitique	
Efavirenz	Toxicité aiguë au niveau du SNC (absences, convulsions, troubles de la concentration et/ou de l'humeur)	Dyslipidémies, toxicité chronique au niveau du SNC (vertiges, cauchemars, insomnies, troubles de l'humeur voire troubles psychiatriques plus sévères), gynécomastie
Etravirine	Rash cutané généralement modéré (plus fréquent que chez l'adulte ?) [29]	Non évalués chez l'enfant
<b>Inhibiteurs de la protéase</b>		
Lopinavir/ritonavir	Troubles gastro-intestinaux	Résistance à l'insuline [19]
Atazanavir	Hyperbilirubinémie, ictère	Peu évalués chez l'enfant
Fosamprenavir		Peu évalués chez l'enfant
Darunavir		Non évalués chez l'enfant
Ensemble des IP	Dyslipidémies	Dyslipidémies (décrites majoritairement avec le lopinavir/ritonavir) [13, 14]
<b>Inhibiteurs de l'intégrase</b>		
Raltegravir	Rash cutanés, hyperactivité, insomnies, cytolyse hépatique (rare) [30]	Non évalués chez l'enfant

**Tableau II. Effets secondaires rapportés en pédiatrie des principaux antirétroviraux recommandés actuellement chez les enfants VIH+ suivis en France.** INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; SNC : système nerveux central ; IP : inhibiteurs de la protéase.

de dysfonctionnement mitochondrial observés sous INTI [15, 16], déjà décrits auparavant chez les adultes VIH<sup>+</sup> exposés aux mêmes molécules, sont quasiment toujours asymptomatiques chez les enfants. Cependant, il sera indispensable d'évaluer le retentissement à l'âge adulte de ces molécules lorsqu'elles auront été prises dans la petite enfance et pendant plusieurs décennies. À titre d'exemple, il a été récemment suggéré que l'exposition aux INTI des adultes VIH<sup>+</sup> provoquait un *turn-over* accéléré de l'ADN mitochondrial, entraînant une expansion clonale des mutations somatiques induites par le vieillissement [17]. Il sera primordial d'étudier les conséquences cliniques potentielles d'un tel « vieillissement accéléré » de l'ADN mitochondrial, notamment chez les enfants exposés aux INTI dès leurs premières années de vie. En France, la cohorte ANRS COVERTE, qui inclut depuis 2010 de jeunes adultes VIH<sup>+</sup> infectés depuis l'enfance, permettra notamment l'évaluation précise, métabolique et cardiovasculaire, de ces patients en fonction de leur histoire immuno-virologique et thérapeutique.

Par ailleurs, certains antirétroviraux pourraient avoir un profil de tolérance spécifique à l'âge pédiatrique, comme le tenofovir, dont il conviendra de surveiller avec attention dans quelle mesure ses interactions avec le métabolisme phosphocalcique pourraient retentir sur la minéralisation osseuse, la croissance et le risque fracturaire des enfants [18].

L'évaluation de la tolérance à moyen/long terme des antirétroviraux développés en pédiatrie ces 10 dernières années nécessitera à l'avenir la mise en place d'études de pharmacovigilance à large échelle. Celles-ci impliqueront une collaboration étroite entre les pays du Sud, où vivent la grande majorité des enfants VIH<sup>+</sup> actuellement suivis dans le monde, et ceux du Nord, seuls à disposer actuellement des outils adéquats pour évaluer finement la toxicité potentielle des antirétroviraux.

### Quels enjeux de recherche pour le futur ?

Compte tenu des difficultés d'observance à l'égard des antirétroviraux, et surtout de leur toxicité potentielle ou avérée à moyen/long terme, un enjeu majeur des prochaines années sera de définir des stratégies permettant de limiter – sans risque pour les enfants suivis – la durée d'exposition aux antirétroviraux, en attendant la mise au point plus lointaine de stratégies d'éradication définitive de l'infection virale.

La proportion de patients naïfs d'antirétroviraux chez qui un traitement peut être évité pendant de longues périodes est très réduite. On distingue les patients dits « asymptomatiques à long terme », caractérisés par le maintien d'un taux élevé de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> depuis plusieurs années en l'absence de traitement. Ils représentent entre 2 et 15 % des adultes [19] et moins de 5 % des enfants VIH<sup>+</sup> [20]. Par ailleurs, les patients *HIV controllers*, caractérisés par une réplication virale spontanément faible, voire indétectable, sont très rares (< 1 % des adultes) et présentent des caractéristiques génétiques (notamment une sur-représentation des allèles HLA protecteurs B57 et B27 contenant le motif Bw4) et immunologiques (notamment une forte réponse lymphocytaire T CD8 spécifique et polyfonctionnelle) tout à fait uniques [19].

À côté de ces profils exceptionnels, l'année 2013 a été marquée par la publication concomitante de deux articles décrivant des patients chez qui l'instauration très précoce d'un traitement antirétroviral aurait pu favoriser l'induction d'un contrôle fonctionnel à long terme de la réplication virale. Ainsi, l'étude ANRS VISCONTI a récemment exploré 14 patients adultes, chez lesquels un traitement antirétroviral virologiquement efficace, débuté lors de la primo-infection et poursuivi pendant une durée médiane de trois ans, permettait le maintien d'un contrôle immuno-virologique spontané pendant plus de sept ans (entre 4 et 9,5 ans) après l'arrêt de ce traitement [21]. Ces patients présentaient un profil évolutif de leur infection et des caractéristiques génétiques distincts de ceux des *HIV controllers*, ce qui suggère un rôle majeur de l'intervention thérapeutique précoce dans l'induction d'un contrôle fonctionnel ultérieur de l'infection virale. En effet, lors de la primo-infection à VIH, se constitue très précocement un stock d'ADN proviral s'intégrant notamment dans les lymphocytes T mémoires à longue demi-vie. Ce provirus intégré représente une forme très stable de l'infection virale et de nombreuses études ont montré que le niveau d'ADN proviral présent au moment de la primo-infection était positivement corrélé avec le risque ultérieur de progression de la maladie. À l'inverse, il a été montré, chez les adultes [22, 23] comme chez les enfants [24], que la précocité du contrôle de la virémie après la contamination était inversement corrélée avec la taille du réservoir viral latent. Nous pouvons donc supposer que le contrôle fonctionnel de l'infection VIH chez les patients de l'étude VISCONTI ait pu être favorisé par la limitation drastique et précoce du réservoir viral latent grâce au traitement instauré dès la primo-infection.

Ce même facteur pourrait également expliquer – au moins en partie – la description récente du premier cas pédiatrique de contrôle immuno-virologique poursuivi après l'arrêt d'un traitement antirétroviral qui avait été instauré très précocement [25]. Le diagnostic d'une infection à VIH-1 avait été porté dès la naissance de cet enfant sur la positivité concomitante des PCR (*polymerase chain reaction*) détectant l'ADN et l'ARN du VIH, avec une charge virale relativement modeste (4,3 log<sub>10</sub> copies/ml), laissant supposer que la transmission mère-enfant s'était produite en toute fin de grossesse. L'instauration à 30 heures de vie d'une multithérapie antirétrovirale chez le nourrisson avait permis un contrôle précoce (dès 28 jours de vie) et durable de la réplication virale (ARN VIH-1 indétectable dans le plasma). Malgré une interruption des antirétroviraux vers l'âge de 18 mois

(suite à l'interruption par les parents du suivi médical de l'enfant), les pédiatres ont constaté le maintien d'un contrôle spontané de la virémie jusqu'à l'âge de 30 mois, ainsi que la persistance d'un réservoir viral de taille très réduite (estimé par la quantification de l'ADN proviral intégré dans les cellules mononucléées). Ce cas pédiatrique reste actuellement unique, et toutes les tentatives antérieures d'arrêt des antirétroviraux chez des enfants, même traités précocement, avaient été suivies par la reprise d'une réplication virale et, à plus ou moins long terme, par l'apparition d'un déficit immunitaire induit par le virus. Ces observations ne permettent donc pas de proposer d'interruption des antirétroviraux chez les enfants VIH\* actuellement suivis. En revanche, elles justifient des explorations plus larges pour comprendre le terrain génétique et les mécanismes immunologiques ayant pu conduire à l'induction d'un tel contrôle fonctionnel de l'infection par le VIH chez ces patients. De telles études pourraient déterminer les conditions permettant d'interrompre les antirétroviraux sans risques chez d'autres enfants traités précocement. Cela constituera une piste importante de recherche en pédiatrie pour les années à venir, en attendant que les études ciblant le réservoir latent dans l'espoir d'aboutir à l'éradication virale définitive, encore balbutiantes chez les adultes [26], puissent un jour être extrapolées à la pédiatrie.

En conclusion, si le développement des antirétroviraux a réduit considérablement l'épidémie pédiatrique de VIH dans les pays développés, de nouveaux diagnostics de VIH y sont régulièrement posés chez des enfants, dont les spécificités et la complexité de la prise en charge requièrent une attention toute particulière. Les enjeux futurs impliqueront à la fois l'expertise des équipes de recherche mobilisées dans les pays du Nord, et la collaboration des équipes du Sud, qui suivent la majorité des 3,3 millions d'enfants VIH\* vivant dans le monde et sont donc concernées en premier lieu par les retombées potentielles de ces recherches. ♦

## SUMMARY

### Pediatric HIV infections in developed countries: current situation and future challenges

In 2013, approximately 1500 HIV-infected children are followed in France. Antiretroviral therapy (ART) has greatly improved the survival of these children, whose long-term clinical outcomes are encouraging in high-resources countries. However, paediatricians continue to face difficulties for these children: missed opportunities for early HIV testing (especially in immigrant children born in Sub-Saharan African countries), high rates of virological failure in ART-experienced children, lack of studies evaluating the long-term toxicity of ART in perinatally-HIV-infected patients. Future challenges will imply to study to what extent very early ART in infants may alter the establishment of HIV infection and improve the long-term immunological and virological outcome of these children. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent avoir reçu des financements de la part de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) (PF, MLC), du Sidaction (PF), de Janssen (PF, MLC), de Bristol-Myers Squibb (PF) et de Gilead (MLC).

## RÉFÉRENCES

- Oleske J, Minnefor A, Cooper R Jr, et al. Immune deficiency syndrome in children. *JAMA* 1983 ; 249 : 2345-9.
- Rubinstein A, Sicklick M, Gupta A, et al. Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. *JAMA* 1983 ; 249 : 2350-6.
- Rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Disponible à : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Morlat\\_2013\\_Mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf)
- Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS french perinatal cohort. *AIDS* 2008 ; 22 : 289-99.
- Frange P, Chaix ML, Veber F, Blanche S. Missed opportunities for HIV testing in pregnant women and children living in France. *Pediatr Infect Dis J* 2014 ; 33 : e60-2.
- Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The french pediatric HIV infection study group. *JAMA* 1996 ; 275 : 606-10.
- Blanche S, Dollfus C, Faye A, et al. Pediatric aids, 30 years later. *Arch Pediatr* 2013 ; 20 : 890-6.
- Brady MT, Oleske JM, Williams PL, et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 53 : 86-94.
- Dollfus C, Le Chenadec J, Faye A, et al. Long-term outcomes in adolescents perinatally infected with HIV-1 and followed up since birth in the french perinatal cohort (EPF/ANRS CO10). *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 214-24.
- Héraud-Bousquet V, Lot F, Esvan M, et al. A three-source capture-recapture estimate of the number of new HIV diagnoses in children in France from 2003-2006 with multiple imputation of a variable of heterogeneous catchability. *BMC Infect Dis* 2012 ; 12 : 251.
- Pursuing later treatment options II (PLATO II) project team for the collaboration of observational HIV epidemiological research Europe (COHERE), Castro H, Judd A, et al. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011 ; 377 : 1580-7.
- Signaloff KC, Calis JC, Geelen SP, et al. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2011 ; 11 : 769-79.
- Dejkharnon P, Unachak K, Aurbibul L, Sirisanthana V. Insulin resistance and lipid profiles in HIV-infected Thai children receiving lopinavir/ritonavir-based highly active antiretroviral therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013 ; 21 : 1-10.
- Strehlau R, Coovadia A, Abrams EJ, et al. Lipid profiles in young HIV-infected children initiating and changing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 60 : 369-76.
- Morén C, Noguera-Julian A, Garrabou G, et al. Mitochondrial evolution in HIV-infected children receiving first- or second-generation nucleoside analogues. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 60 : 111-6.
- Saitoh A, Fenton T, Alvero C, et al. Impact of nucleoside reverse transcriptase inhibitors on mitochondria in human immunodeficiency virus type 1-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 ; 5 : 4236-42.
- Payne BAI, Wilson IJ, Hateley CA, et al. Mitochondrial aging is accelerated by anti-retroviral therapy through the clonal expansion of mtDNA mutations. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 806-10.
- Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, et al. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2008 ; 152 : 582-4.
- Lambotte O. Les patients HIV controllers. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 172-8.
- Warszawski J, Lechenadec J, Faye A, et al. Long-term nonprogression of HIV infection in children: evaluation of the ANRS prospective French pediatric cohort. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 785-94.
- Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013 ; 9 : e1003211.
- Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, et al. Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *J Infect Dis* 2013 ; 208 : 1202-11.
- Hocqueloux L, Avettand-Fènoël V, Jacquot S, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother* 2013 ; 68 : 1169-78.

## RÉFÉRENCES

24. Persaud D, Palumbo PE, Ziemniak C, et al. Dynamics of the resting CD4(+) T-cell latent HIV reservoir in infants initiating HAART less than 6 months of age. *AIDS* 2012 ; 26 : 1483-90.
25. Persaud D, Gay H, Ziemniak C, et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1828-35.
26. Kent SJ, Reece JC, Petravic J, et al. The search for an HIV cure: tackling latent infection. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 614-21.
27. Patel K, Van Dyke RB, Mittleman MA, et al. The impact of HAART on cardiomyopathy among children and adolescents perinatally infected with HIV-1. *AIDS* 2012 ; 26 : 2027-37.
28. Purswani M, Patel K, Kopp JB, et al. Tenofovir treatment duration predicts proteinuria in a multiethnic United States cohort of children and adolescents with perinatal HIV-1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2013 ; 32 : 495-500.
29. Tudor-Williams G, Cahn P, Chokephaibulkit K, et al. Safety and efficacy of etravirine in HIV-1 infected, treatment-experienced children and adolescents (6 to < 18 years): week 24 primary analysis of the phase II PIANO study [abstract TULBPE027], 6th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention, Rome, 2011 ; pp.17-20.
30. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis* 2014 ; 58 : 413-22.

### TIRÉS À PART

P. Frange

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable - et croissante - dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

**Bon de commande**

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris, France  
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....  
Adresse : .....  
Code postal : ..... Ville : .....  
Pays : .....  
Fonction : .....

Je souhaite recevoir M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique) : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de EDK  Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :



Tarifs d'abonnement m/s - 2014  
**Abonnez-vous**  
à *médecine/sciences*

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 518 dans ce numéro de m/s

