

Du désir à la naissance de l'enfant Un suivi partagé

Modérateurs

Dr Elodie CLOUQUEUR (Lille)

Dr Nathalie VIGET (Tourcoing)

Intervenants

Pr Abdelghani BOUSSAIRI (St Denis)

Dr Yamina HAMMOU (Lille)

Dr Pierre FRANGE (Paris)



Désir d'enfant et suivi de grossesse, Regards croisés

Dr Yamina HAMMOU (Lille)

Service de Gynécologie –Obstétrique , CHRU Lille

Pr Abdelghani BOUSSAIRI

Professeur Associé Université Paris V

Service de Biochimie-Pharmacotoxicologie, CH Saint-Denis



FATIMA

- **Née en 1989**
- **Découverte de la sérologie VIH1 positive en 2006**
- **Arrivée de Guinée depuis 4 mois, lycéenne en seconde**
- **Bilan initial : CD4 315/mm³, CV 2098 copies/ml**
- **2ème bilan: CD4 723mm³, CV 208 copies/ml**
- **Réticente au traitement**
 - **Traitement ARV différé, surveillance des CD4**
 - **Longue préparation avant mise en route des ARV**

FATIMA

- **Traitement par Atripla[®] débuté en mars 2011 :**
CD4 390/mm³ , CV 12693 copies/ml, poids 52kg
- **Tolérance difficile : vertiges+++ , nausées+++**
- **Hospitalisée en juin 2011 pour céphalées, vertiges, nausées , vomissements → hernie hiatale, céphalées de tension**
- **Réticente à changer de traitement ARV : souhaite garder 1cp/j**
- **Décembre 2011: contexte de stress avec réapparition nausées, vomissements, aggravation des céphalées**
→ Accepte le changement de traitement

FATIMA

- Introduction Truvada[®] - Isentress[®]
- Se sent "beaucoup mieux" rapidement
- Poursuit ses études universitaires, suivi espacé
- Septembre 2013: elle a un conjoint séronégatif, elle a stoppé sa contraception orale (Minidril[®]) qu'elle prenait depuis 2009
- CD4 521/mm³, CV indétectable
- Introduction Truvada[®] - Kaletra[®]
- Informations données sur technique d'auto-insémination
→RV en consultation pré-conceptionnelle si pas de résultat

En cas de projet de grossesse

Quelle technique de procréation proposer à la patiente ?

Faut-il modifier les ARV en pré-conceptionnel ?



Prévention de la Transmission Materno-Fœtale : beaucoup de progrès depuis 1994

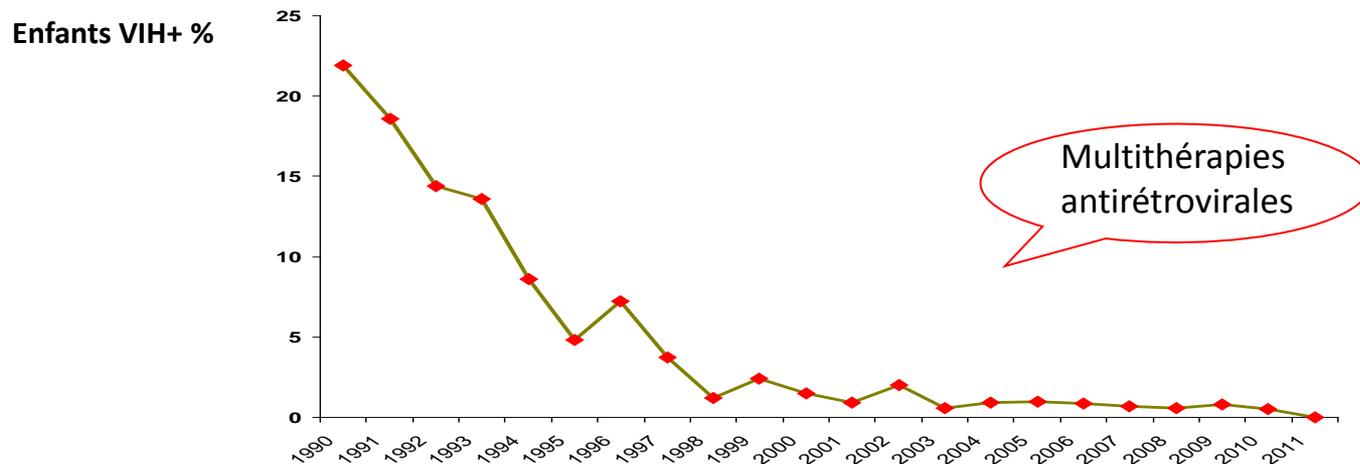
■ **La transmission du VIH1 materno-fœtale : le mode pratiquement exclusif de contamination de l'enfant**

→ 15 à 20% en absence ARV

■ **Progression de la PTMF : 1 à 0.56 % grâce aux ARV**

→ **Mettre en place une organisation des soins** à tous les stades de la prise en charge de ces grossesses à risque

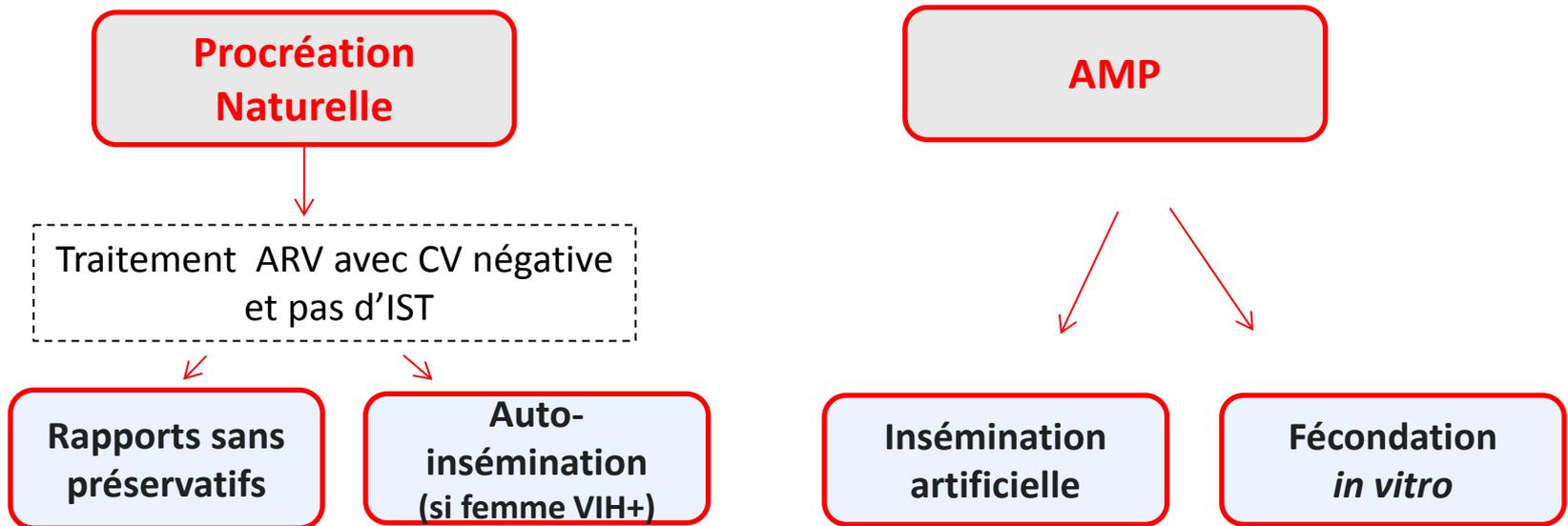
→ **Avis multidisciplinaire ++ cohérent et individualisé** avec équipes habituées à cette prise en charge





Désir d'enfant : les recommandations

- C'est une aspiration légitime, à aborder lors du suivi de toute femme ou homme vivant avec le VIH
- **Adresser en consultation périconceptionnelle les femmes en âge de procréer ayant un désir de grossesse**
→ afin d'anticiper une PEC adaptée





AMP : les indications centres agréés pour le risque viral (12 centres)

Objectifs :

- 1- Répondre à la demande des couples dans le respect des bonnes pratiques cliniques et biologiques
- 2- En utilisant les compétences des équipes ; réduire les risques de contamination et prise en charge des hypofertilités

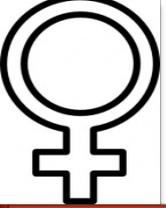
Indications :

1- Liées au VIH ,VHC et les coïnfections :

- Couples séro -différents :  VIH+ /  VIH- : AMP moyen le plus fiable
 VIH+ /  VIH- : Auto insémination puis AMP
- Couples séro –concordants : possibilité de conception naturelle si CV négative

2- Hypofertilité masculine et féminine

- Bilan puis orientation vers les centres d'AMP



Procréation naturelle

- Une évolution grâce aux ARV
- Si utilisation des préservatifs au sein du couple
- Un membre infecté par le VIH
- Alternative à l'AMP

Risques ?

→ qu'elle soit utilisée par des couples mal informés



Procréation naturelle : les conditions

■ Conditions virologiques

- Si traitement ARV au long cours avec bonne observance et CV indétectable depuis 6 mois chez le séropositif

■ Conditions locales :

- Absence d'infection, d'inflammation et plaie génitale chez les 2 partenaires
- Vérifier si besoin par prélèvements microbiologiques et spermologiques

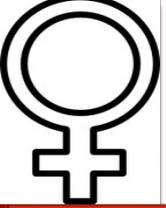
■ Conditions de fertilité:

- Bilan selon l'âge et les antécédents
- Repérage de l'ovulation: limiter les rapports non protégés à la période de l'ovulation
- Tests biochimiques , échographie, spermogramme
- Si antécédent d'infertilité, d'infection pelvienne ou âge > 35 ans → PMA



Femmes enceintes VIH+ : état des lieux en France (EPF 2011)

- VIH connu avant grossesse : 85%
- Traitées avant grossesse : 60%
- Trithérapies : 98%
- CD4 > 200/mm³ : 95%
- Charge virale :
 - < 400 cp/ml 97%
 - < 50 cp/ml 80%



Quand débiter le traitement ARV ?

■ Le plus tôt possible en tenant compte :

- L'indication pour la femme (CD4 < 500)
- Charge virale
- Risque d'accouchement prématuré

■ **Prévention TME** à partir de 14 SA, débiter au plus tard à la fin du 2e trimestre (26 SA)

FATIMA

- **Début octobre 2013: retard de règles et grossesse confirmée**
- **Intolérance digestive Truvada[®] - Kaletra[®] : nausées et vomissements, intolérance alimentaire quasi-totale, perte de poids 3kg**
- **Modification des ARV pour Truvada[®] - Reyataz[®] - Norvir[®]**
- **CD4 402/mm³, CV indétectable**
- **Transfert pour un suivi à Jeanne de Flandre**

Quand la grossesse est en cours

Faut-il modifier les ARV ?

Quel suivi spécialisé ?



Femme vivant avec le VIH - recos Françaises

Avant la grossesse

Ne pas initier un tt par EFV chez la femme en âge de procréer

Privilégier une IP/r comme 3^{ème} agent

Vérifier les interaction médicamenteuses potentielles entre ARV et CO

ARV chez la femme enceinte

1^{er} choix

INTI : zidovudine, lamivudine, ténofovir, ABC, emtricitabine
IP/r : LPV/r (BID); **ATV/r (OD)**; DRV/r (BID)

Alternative

IP/r : SQV/r
INNTI : NVP ; EFV CI au 1^{er} Trimestre, possible après 12 SA
INF : enfuvirtide* sc , pas de passage placentaire

Données
insuffisantes

ETV, RPV : pas de données
RAL* : données limitées, passage placentaire
MVC : pas de données

*intérêt en cas de prise en charge tardive

Femme vivant avec le VIH - recos européennes

Present condition/circumstance	Current CD4 count ^(i,ii)	
	350-500	> 500
Asymptomatic HIV infection	C	C
To reduce transmission of HIV	C	C
Symptomatic HIV disease (CDC B or C conditions) incl. tuberculosis	R	R
Primary HIV infection	C	C
Pregnancy (before third trimester)	R	R
Conditions (likely or possibly) associated with HIV, other than CDC stage B or C disease:	R	R
• HIV-associated kidney disease	R	R
• HIV-associated neurocognitive impairment	R	R
• Hodgkin's lymphoma	R	R
• HPV-associated cancers	R	R
• Other non-AIDS-defining cancers requiring chemo- and/or radiotherapy	C	C
• Autoimmune disease – otherwise unexplained	C	C
• High risk for CVD (> 20% estimated 10-yr risk) or history of CVD	C	C
Chronic viral hepatitis:		
• HBV requiring anti-HBV treatment	R	R
• HBV not requiring anti-HBV treatment	R ^(iv)	C
• HCV for which anti-HCV treatment is being considered or given	R ^(v)	C
• HCV for which anti-HCV treatment not feasible	R	C

i , ii ART recommandé au PVIH avec CD4 > 350,

si CD4 > 350 : décision de commencer ART doit être individualisée et considérée , si une personne demande l' ART et prêt à commencer ; si elle souffre d' une des conditions mentionnées ci-dessus.

Test de résistance génotypique recommandé avant l'initiation du traitement ARV.

Si ART doit être entrepris avant les résultats des tests génotypiques un **IP/r** est recommandé.

R : traitement ARV recommandé

C : tt ARV doit être examiné et discuté activement avec la PVIH ;

iv Voir figure page 63 (indication du traitement anti-VHB chez les personnes co-infectées)

v Initiation du traitement antirétroviral est recommandé pour optimiser le résultat du tt du VHC

Femme vivant avec le VIH - recos européennes

	Guidelines
Régime ARV	LPV/r ou ATV/r (ou SQV/r)
	RAL, DRV/r si instauré avant grossesse continuer
	NVP : à ne pas initier, continuer est possible si tt instauré avant grossesse
	EFV : CI le 1 ^{er} trimestre (risque d'anomalie du tube neural)
ARV CI	ddi, d4T, 3 INTI
ZDV iv pdt le travail	Bénéfice incertain si CV < 50 c/mL
NVP pdt le travail	Non recommandé
Césarienne	Bénéfice incertain si CV < 50 c/mL à S34-36



Classification de la FDA : utilisation des médicaments durant la grossesse (selon le risque pour le fœtus)

Antiretroviral drug	FDA pregnancy classification
Atazanavir	B
Nelfinavir	B
Ritonavir	B
Saquinavir	B
Maraviroc	B
Névirapine	B
Darunavir	C
Fosamprenavir	C
Indinavir	C
Lopinavir/r	C
Tipranavir	C
Raltégravir	C
Zidovudine	C
Efavirenz	D

- **A** : des études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte n'ont pas montré de risque pour le fœtus durant le 1er trimestre de grossesse (et aucun résultat ne montre de risque pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres).
- **B** : des études de reproduction chez l'animal n'ont pas montré de risque pour le fœtus, et il n'existe pas d'étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte
- **C** : la sécurité d'emploi durant la grossesse humaine n'a pas été démontrée; des études chez l'animal ont montré un risque fœtal ou n'ont pas été conduites, et le médicament ne doit pas être utilisé à moins que le bénéfice potentiel ne dépasse le risque potentiel pour le fœtus
- **D** : **le risque fœtal est démontré**, basé sur des données d'études cliniques; mais le bénéfice potentiel de l'utilisation du médicament chez la femme enceinte peut être envisagé malgré les risques potentiels



PK Atazanavir/r avec et sans Ténofovir au cours de la grossesse

Etude prospective non contrôlée – 2 groupes avec ou sans TDF

ATV/r 300/100 qd	Pas de TDF		+ TDF	
	T3	PP	T3	PP
AUC _{0-24h} (mg.h/L)	41,9	57,9*	28,8	39,6**
C _{min} < 0,15 mg/L	6%		15%	
	(1/18)		(3/20)	

PP = 6 à 12 S après accouchement ; *p=0,02 ; **P=0,04 ;

Ratio median Csg cordon/Csg mère = **0,18** [0 – 0,45] ; n=29

Conclusion :

si ATV/r + TDF : dose recommandée de ATV/r = 400/100 OD



PK de l'ATV au cours de la grossesse chez les femmes infectées par le VIH

Étude sur ATV/r (Etats-Unis, Thaïlande, Brésil et Argentine)

Rationnel de cette étude PK prospective, en ouvert : réduction de l'exposition à l'ATV avec le dosage d'ATV/r standard en une prise/jr (QD)

	T2	T3	Post-partum
Cohorte 1, n = 37	ATV/r 300/100 mg	ATV/r 400/100 mg	ATV/r 300/100 mg
Cohorte 2, n = 35	TDF + ATV/r 300/100 mg	TDF + ATV/r 400/100 mg	TDF + ATV/r 300/100 mg

	AUC médian $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$		
	T2	T3	Post-partum
ATV/r	30.5	45.7	48.8
ATV/r + TDF	26.2*	37.7*	58.6

* p < 0.05 comparé au post-partum

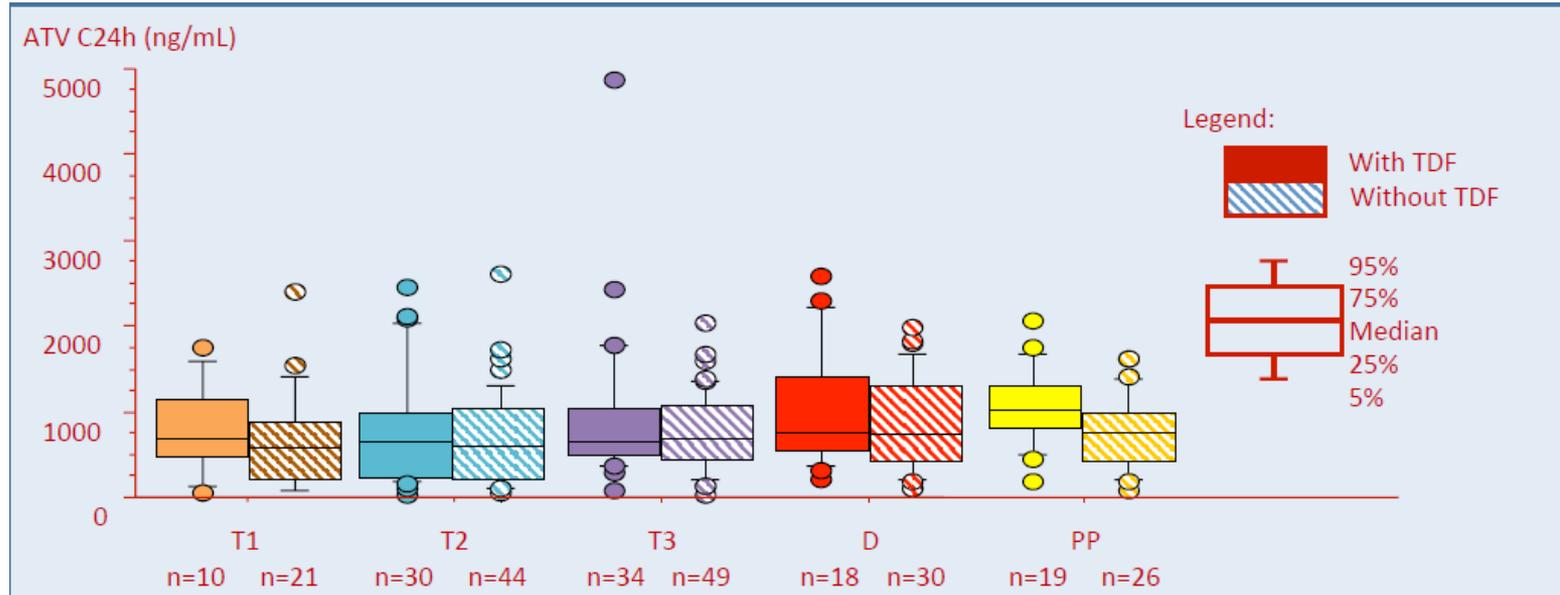
L'augmentation des doses d'ATV/r à 400/100 mg doit s'envisager en fonction des besoins durant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestres de grossesse



Etude de cohorte de PK , efficacité et tolérance sur ATV/r (300/100 mg OD) pendant et après la grossesse

- Etude multicentrique, cross-sectionnelle, non-interventionnelle
- 103 femmes enceintes (88% African) - ATV/r 300/100 mg x1/j)

ATV C_{24h} à chaque trimestre de grossesse, la délivrance (D) et post partum (PP)



Accouchement (n = 88) : 45 % par voie basse, 1 cas d'HBR ; CD4 : 512 et CV<50 c/mL (97%)

Sur 82 Nx nés : 16 prématurés (< 37 SA) ; poids moyen : 2,97 Kg ; Bilirubinémie : 44 µM [29-56, n=48]

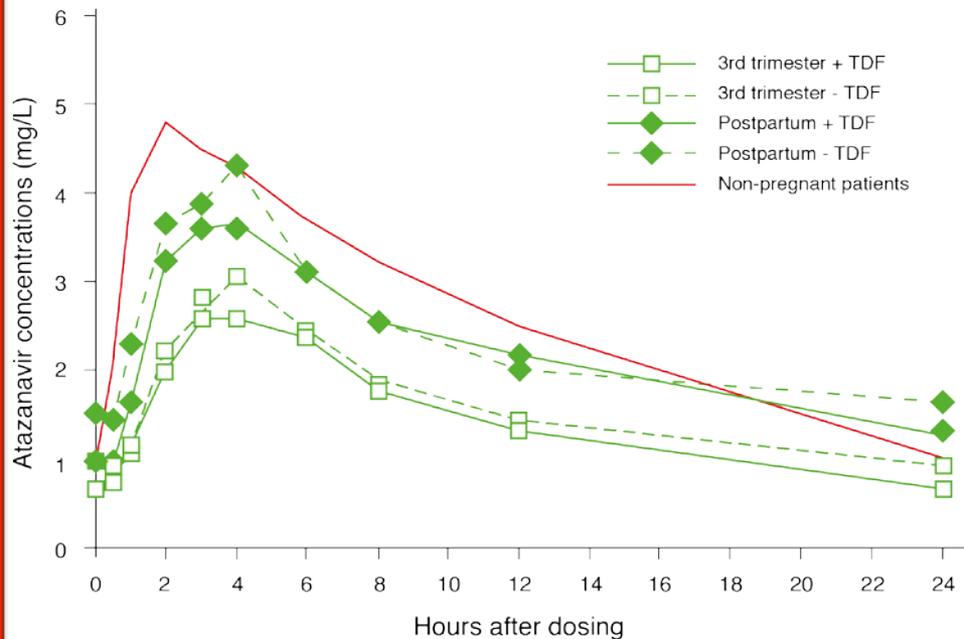
- Bonne efficacité immuno-virologique et bon profil de tolérance d'ATV/r (300/100 mg OD) chez les femmes enceintes VIH+ , avec ou sans TDF associé
- Aucune contamination materno-fœtale . Surveillance des HBR néonatales



PK of ATV/r pendant la grossesse et le post partum

Réseau européen hospitalier : collecte de données PK sur ART pendant la grossesse; étude ouverte, non-randomisée de phase IV (PANNA)

Objectif : étude de l'effet au 3ème trimestre de grossesse de l'exposition à ATV avec et sans TDF : ATV/r + TDF (n = 19), ATV/r (sans TDF) (n = 10)



- Passage placentaire faible
- Pas de différence significative de la PK de l'ATV +TDF vs ATV sans TDF
- Pas d'enfants infectés par le VIH
- Un bébé avait une hernie diaphragmatique congénitale entraînant la mort (considérée non lié au ARV)

Conclusions : Malgré une exposition d'ATV inférieur de 34% à T3, avec l'ATV/r 300/100 mg QD on obtient des C_{min} efficaces, même en association avec TDF

Pour les patients déjà traités (avec des mutations de résistance aux IP) un STP de l'ATV devrait être considéré pour une éventuelle adaptation posologique de l'ATV/r



Posologie d'ATV & Grossesse

Femme enceinte
(même à T2 et T3)



ATV/r 300 mg/100 mg*

Si association avec :
TDF **OU** Antagoniste
des récepteurs H2



ATV/r 400 mg/100 mg*
peut être envisagée

Si patiente sous :
TDF + Antagoniste
des récepteurs H2



ATV/r non recommandé

***STP peut être envisagé pour assurer une exposition adéquate**

En postpartum



ATV/r 300 mg/100 mg



PK de DRV OD ou BD pendant la grossesse

Etude prospective PK chez femmes enceintes à T3 & PP (6 à 12 S)

Traitement : DRV/r 600/100 mg BID ou 800/100 QD

DRV/r	600/100 mg BID		800/100 QD	
	T3 (n=19)	PP (n=13)	T3 (n=12)	PP (n=7)
AUC (mg*h/L)*	50,7 (24-102)	70 (40-176)	67,7 (30,3-105,5)	87,9 (77,5-150,2)
CI/F (L/h)	11.82 (7,58-26,4)	8,57 (3,42-14,89)	11,82 (7,58-26,4)	9,10 (5,33-10,32)
C_{min} (mg/L)**	3,13 (0,78-8,85)	2,81 (1,61-5,50)	1,37 (0,15-3,49)	2,59 (<0,1 - 3,96)

* AUC₀₋₁₂ (BID) & AUC₀₋₂₄ (QD) ; ** C₁₂ (BID) & C₂₄ (QD)

Conclusion : Privilégier la dose de 600/100 en BID

Passage placentaire très limité (6/20 Conc. sang cordon < LQ ;

La médiane du rapport conc sg cordon/sg mère = 0,24 (0,06-0,58) (14)



Comparaison des PK de RAL durant la grossesse et le post partum

Etude PK chez femmes enceinte traitées par RAL 400 mg BID + IN + IP/r

A T3 - Age : 32,5 ans (29- 44) ; poids : 66,2 kg (56 - 78.5) ;

CD4 : 240 (151 – 837) ; CV<50 4/5 (242 c/mL)

Accouchement à 37,8 S (34.1-38.7) ; CV < 50 3/5 (99 ; 62 c/mL)

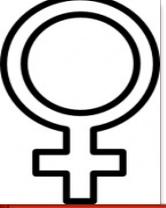
Poids moyen des NxN : 2 970 g (2030 - 3360)

	T3 (n=6) 34 (32.7-35.3) SA	PP (n=5) 8.6 S ap. acct	ratio (n=5)
AUC 0-12 (µg.h/L)	4 140 (1 850 – 28 320)	5 420 (2 920– 16 020)	1.26 (0.66-1.77)
C_{12h} µg/L	90 (20 - 330)	100 (50 - 230)	1.61 (0.21-2.33)
C_{max} µg/L	790 (380-9 670)	1040 (440-4 030)	1.44 (0.44-2.40)
	C mère délivrance	C sang cordon	cordon/mère
P1	615 µg/L	628 µg/L	1.02
P2	63 µg/L	73 µg/L	1.16



Rapport des concentrations des ARV du Sang du cordon (SC) /sang maternel (SM)

Classe	ARV	n	SC/SM
INTI	ZDV / 3TC ¹	78	1,10 / 1,20
	ABC ¹	37	0,81
	TFV ¹	20	0,71
INNTI	NVP ¹	21	0,81
IP	RTV ¹	294	0,13
	LPV	204	0,13
	DRV ²	14	0,24
	ATV ³	26	0,14
INI	RAL ⁴	19	1,48
	T20 ¹	5	0,01



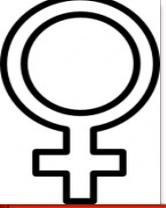
Suivi de grossesse immunovirologique et obstétrical

- Suivi obstétrical mensuel habituel

- Vérification de la tolérance clinique du traitement, des effets indésirables (digestifs notamment)

- Détection et traitement des IST
 - Vaginoses bactériennes (examen au spéculum et prélèvement vaginal à chaque consultation)

- Prévention de l'accouchement prématuré



Bilans pendant la grossesse

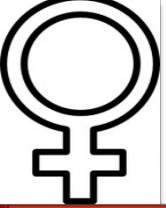
- **Bilan biologique initial habituel : Dès confirmation du diagnostic**

- **Suivi**
 - Bilan à J 15 après le début du traitement puis tous les mois
 - Patiente déjà traitée : bilan trimestriel puis 1/mois après 6^{ème} de GR
 - Dosage des ARV si échec virologique ou défaut d'observance

- **Bilan sérologique** (Toxoplasmose, rubéole, HVB, HVC, CMV, Syphilis)

- **FCV + /- Colposcopie**

- **Dépistage bactériologique des IST**



Diagnostic anténatal

- **Privilégier les marqueurs sériques et la clarté nucale**

Si besoin et nécessaire :

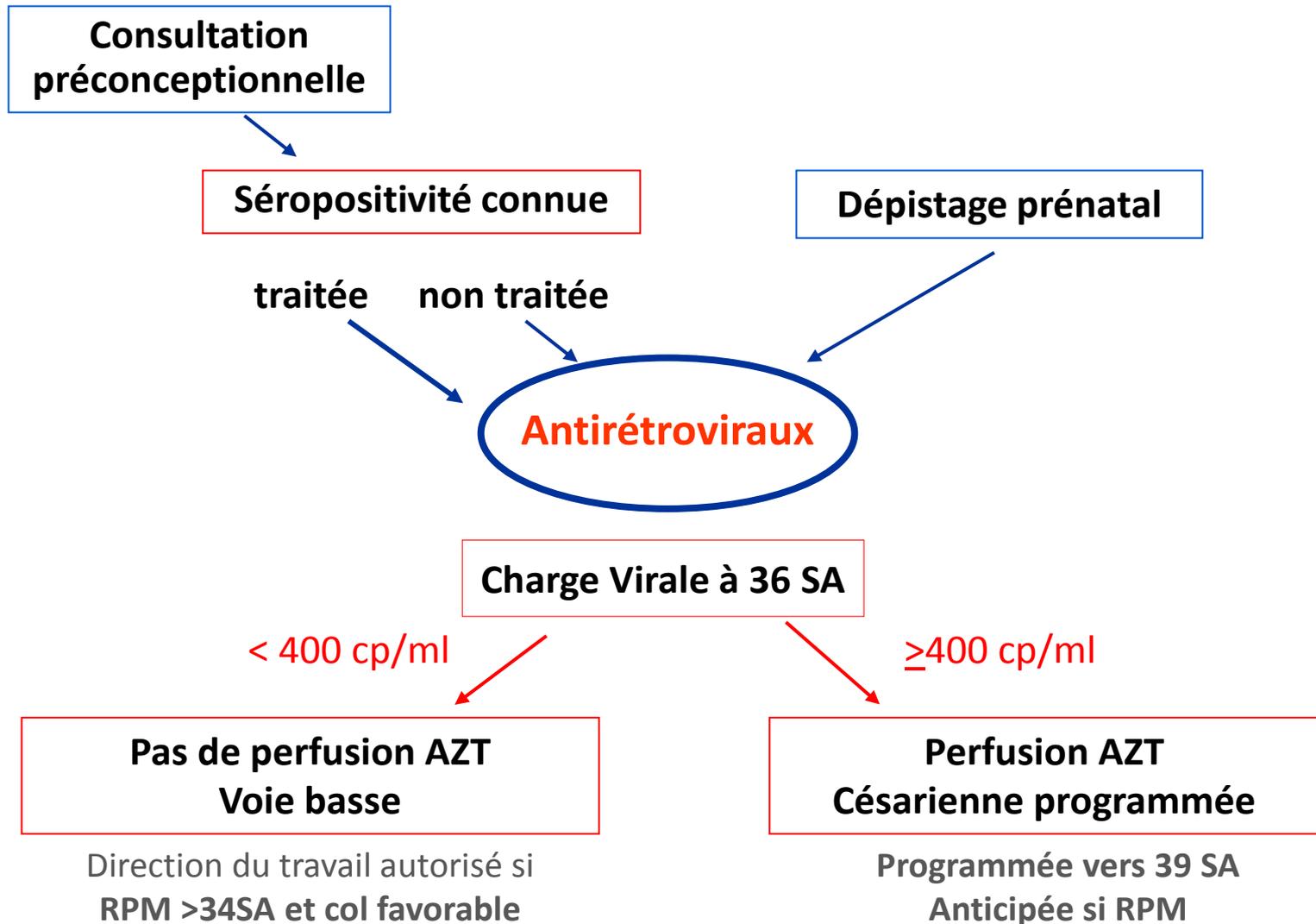
- Amniocentèse autorisée sous antirétroviraux
- Cerclage : idem amniocentèse

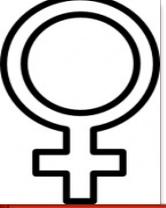


Biopsie de Trophoblaste : **Contre indiquée !**



Choix de la voie d'accouchement en fonction de la charge virale





Conduite à tenir à l'accouchement

■ **Perfusion d'AZT si indication**

→ Dès l'entrée en SDN

→ dès l'apparition de CU douloureuses et régulières si déclenchement

→ 4h avant une césarienne programmée

→ Dès que possible avant césarienne en urgence



Gestes contre indiqués

- Amnioscopie
- pH in utéro
- Électrode au scalp
- Pression interne

FATIMA

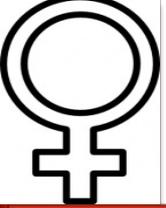
- **CV indétectable durant toute la grossesse poursuivie sous Truvada[®] - Reyataz[®] - Norvir[®]**
- **Naissance d'Ali en juin 2014 par voie basse, poids du bébé: 3120g**
- **Consultation fin août → maintien des ARV en cours selon le souhait de la patiente**
- **Demande de reprise de prescription contraception "d'avant" par Minidril[®]**
- **Prévoit la pose d'un implant contraceptif**

Après la naissance de l'enfant

**Quel suivi gynécologique en post-partum ?
Quel choix de contraception préférentiel ?**

Quel traitement ARV poursuivre ?

Quel suivi pour le bébé?



Suivi de la mère en post partum

- **L'allaitement maternel est contre indiqué**
- **Poser la question de la contraception**
 - Aucune contraception interdite du fait du VIH
 - Contraceptifs hormonaux oestro-progestatifs et progestatifs (pilule implants , patch et anneaux)
 - Chez certains couples motivés : le préservatif masculin est la contraception efficace
 - Dispositif intra utérin (cuivre ou aux progestatifs) : méthode de choix + préservatif masculin
- **Organiser le suivi à long terme de l'infection VIH et gynécologique**
 - Poursuivre le traitement ARV chez la mère quelque soit le nombre des CD4 (tenir compte des effets inducteurs enzymatiques avec les contraceptifs ++)
- **L'occasion de révéler la séropositivité au conjoint**
- **Si besoin : consultation avec la psychologue , assistante sociale**



Interactions entre ARV et CO

ARV	AUC Ethinyl-estradiol	AUC Progestatif	Recom.
ATV/r ATV non boosté	<p>↘ 17%</p> <p>↗ 48%</p>	<p>↗ 85% norgestimate</p> <p>↗ 110% norethindrone</p>	<p>35 µg au moins d'EE</p> <p>30 µg au plus d'EE (pilule micro-dosée possible)</p>
DRV/r LPV/r	<p>↘ 44%</p> <p>↘ 42%</p>	<p>↘ 42% norethindrone</p> <p>↘ 17% norethindrone</p>	<p>Utiliser une autre méthode</p> <p>ou</p> <p>+ une autre</p>
EFV	↔	<p>↘ 83% levonorgestrel</p> <p>↘ 64% norelgestromin</p>	
NVP	↘ 20%	↘ 19% norethindrone	
ETV/RPV	↗ 22% / ↗ 14%	↔ norethisterone	<p>ajustement de dose n'est pas nécessaire</p>
INTI, RAL, MVC	Pas d'effet clinique significatif		



VIH & Grossesse : en conclusion

- Pluridisciplinarité de la prise en charge
- Intérêts à anticiper le traitement ARV anticipé avant la grossesse
 - Maintien d'une CV indétectable
 - Conduite obstétricale plus souple chez les femmes traitées au long cours avec charge virale basse
- Accouchement : Perf AZT et césarienne seulement si CV > 400 cp/ml
- Poursuite du traitement ARV de la mère après l'accouchement
- Prise en charge du Nouveau-Né organisée

Suivi de l'enfant non infecté

Dr Pierre FRANGE

*Unité d'Immunologie, Hématologie et Rhumatologie pédiatriques
& Laboratoire de Microbiologie
CHU Necker Enfants malades, Paris*

Equipe d'accueil 7327

*"Infection à VIH, réservoirs, diversité génétique et résistance aux
antirétroviraux" - Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.*

pierre.frange@nck.aphp.fr





Objectifs

- Poursuivre la PTME dans sa phase post-natale
-> antirétroviraux pendant les premières semaines de vie
- Poser/infirmier le diagnostic d'infection le plus vite possible
- Vaccinations / allaitement
- Dépister la toxicité éventuelle des ARV administrés chez le Nouveau-né et/ou pendant la grossesse



Traitement anti-rétroviral post-natal

- Essai PACTG 076 = monothérapie AZT pendant 6 semaines

Connor EM, NEJM 1994

* Bénéfice indiscutable:

> Si absence de traitement maternel

Gray GE, AIDS 2005

> Si uniquement traitement maternel *per partum*

Petra study team, Lancet 2002

⇒ traitement post-natal « renforcé »

Nielsen-Saines K, NEJM 2012

- * Bénéfice non démontré chez les mères traités efficacement (ARV précoces avec CV indétectable en fin de grossesse)

England K, Clin Infect Dis 2009



NNé à terme + faible risque de TME

=> Faible risque =

- Traitement optimal de la mère pendant la grossesse
- CV < 1000 copies/ml à l'accouchement
- Accouchement sans complications

=> **Traitement: monothérapie AZT pendant 4 semaines**

- Débutée avant H12
- Posologies:
 - PO : 2mg/kg x2/j pendant 2 sem. puis 4mg/kg x2/j pendant 2 semaines
 - IV : 1.5mg/kg x2/j pendant 2 sem. puis 3mg/kg x2/j pendant 2 semaines



NNé à terme + risque élevé de TME

- Traitement renforcé

=> obligatoire si:

- * Mère non traitée
- * Traitement maternel < 4-6 semaines
- * CV maternelle > 1000 copies/ml à l'accouchement

=> discuté si facteurs de risque à l'accouchement

- * Rupture prolongée de la PDE
- * Chorioamniotite
- * Hémorragie
- * Blessure du nouveau-né



NNé à terme: Traitement post-natal « renforcé »

- A débiter le plus tôt possible (toujours avant 48-72h)
- Toujours en collaboration avec centre de référence

AZT / Retrovir[®] (2mg/kg x2/j pdt 2 sem. puis 4mg/kg x2/j pdt 2 sem.)
+ 3TC / Epivir[®] (2mg/kg x2/j pdt 4 semaines)
+ Nevirapine / Viramune[®] (2mg/kg x1/j pdt 2 sem)

- Exceptionnellement
 - AZT + 3TC + LPV/r pdt 4 semaines
 - AZT + 3TC pendant 4 semaines + 3 doses de NVP (H0, H48, J6)



Objectifs

- Poursuivre la PTME dans sa phase post-natale
-> antirétroviraux pendant les premières semaines de vie
- Poser/infirmier le diagnostic d'infection le plus vite possible
- Vaccinations / allaitement
- Dépister la toxicité éventuelle des ARV administrés chez le Nouveau-né et/ou pendant la grossesse



Diagnostic de l'infection à VIH de l'enfant

- PCR ADN et ARN VIH-1 à M0, M1, M3 et M6
 - Sérologie VIH entre M18 et M24
-
- **Enfant infecté** =
 - 2 tests virologiques positifs sur 2 prélèvements successifs
 - (PCR avant 18 mois / sérologie après 18 mois)

 - **Enfant non infecté** = [CDC Schneider E, MMWR Recom Rep 2008](#)
 - 2 PCR négatives sur 2 prélèvements différents effectués tous les 2 à l'âge ≥ 1 mois, et un à l'âge ≥ 4 mois,
 - ET absence de tout signe clinique évocateur d'infection à VIH.



Objectifs

- Poursuivre la PTME dans sa phase post-natale
-> antirétroviraux pendant les premières semaines de vie
- Poser/infirmier le diagnostic d'infection le plus vite possible
- Vaccinations / allaitement
- Dépister la toxicité éventuelle des ARV administrés chez le Nouveau-né et/ou pendant la grossesse



Vaccinations

Calendrier vaccinal **normal** sauf:

- BCG
- Autres vaccins vivants (Rotateq[®]/Rotarix[®])...

... jusqu'au diagnostic de non-infection (M6 voire M3)



Allaitement maternel ?

➤ Dans les pays « industrialisés »

Allaitement maternel contre-indiqué formellement

(même en cas de charge virale maternelle parfaitement contrôlée)

➤ Si allaitement artificiel **exclusif** impossible

Possibilité d'allaitement maternel « protégé »

- Trithérapie maternelle
- Prophylaxie chez l'enfant

Chasela CS, NEJM 2010



Objectifs

- Poursuivre la PTME dans sa phase post-natale
-> antirétroviraux pendant les premières semaines de vie
- Poser/infirmier le diagnostic d'infection le plus vite possible
- Vaccinations / allaitement
- Dépister la toxicité éventuelle des ARV administrés chez le Nouveau-né et/ou pendant la grossesse



Toxicité de l'exposition in utero aux antirétroviraux ?

Des données observationnelles globalement rassurantes

mais

- > de niveau de preuve modeste,
- > quelques alertes argumentées ...



Toxicité de l'exposition in utero aux antirétroviraux ?

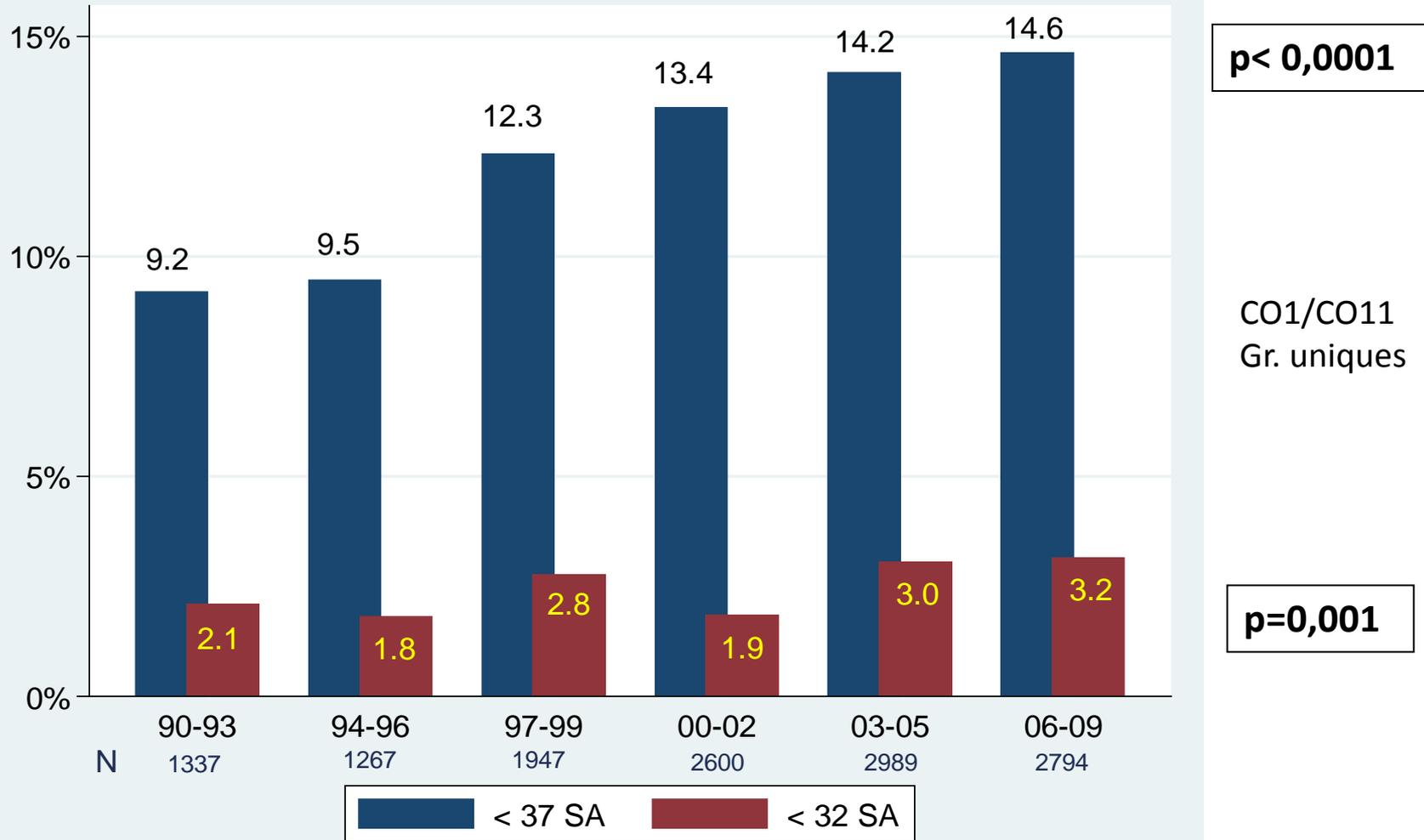
Des données observationnelles globalement rassurantes

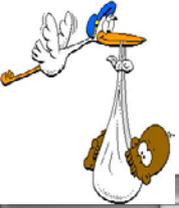
mais

- > de niveau de preuve modeste,
- > quelques alertes argumentées ...
- > **et des millions de femmes à traiter ! ...**

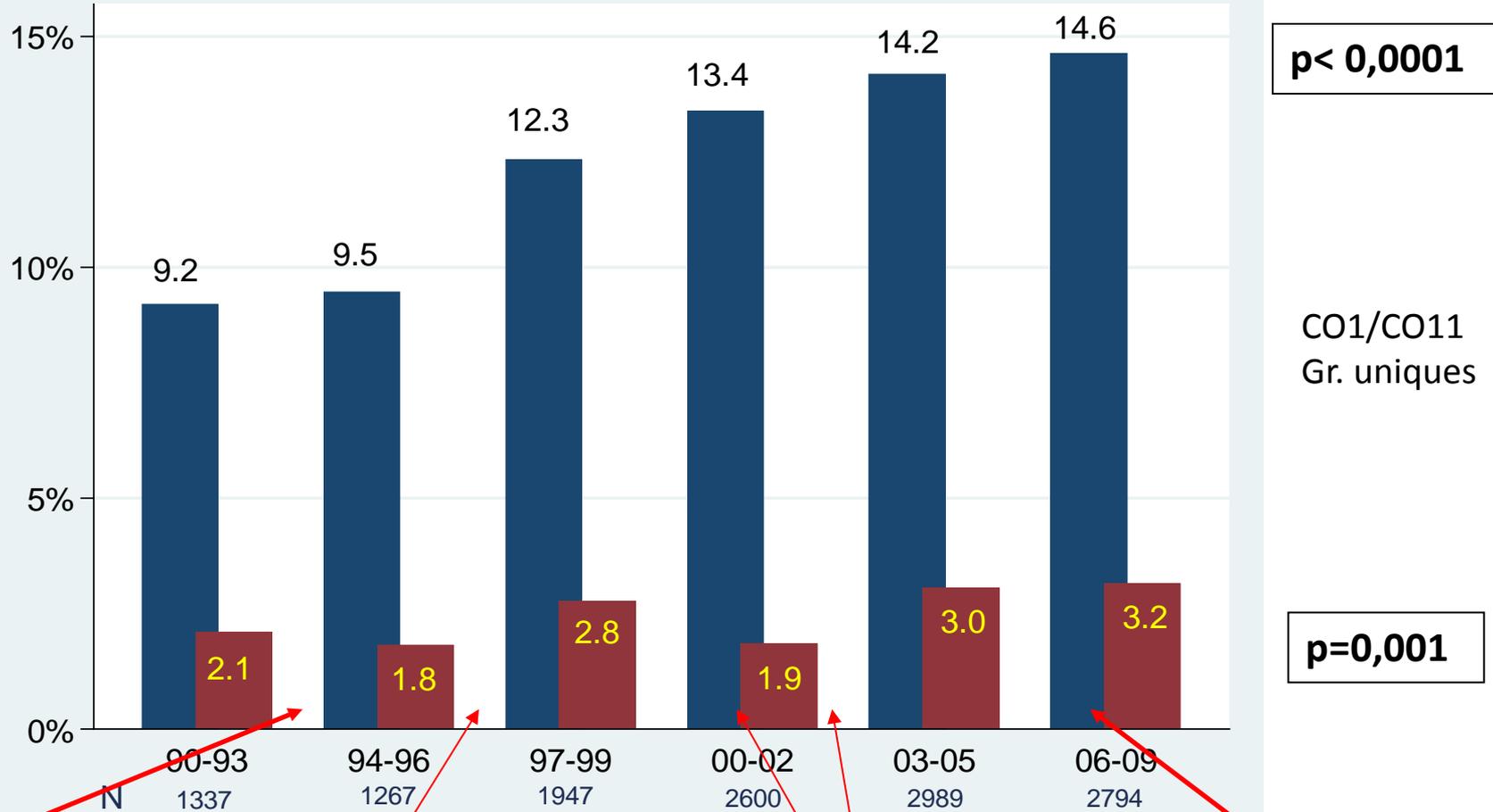


Evolution calendaire de la prématurité, cohorte EPF





Evolution calendaire de la prématurité, cohorte EPF



Monothér.
systématique

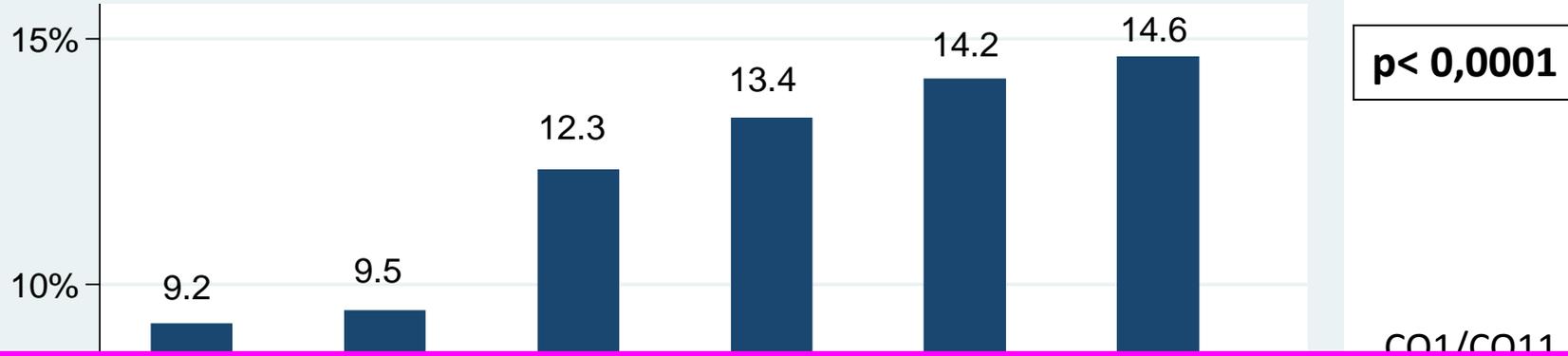
Essai
Bithér.

Diffusion des
Multithér.

Multithér.
systématique

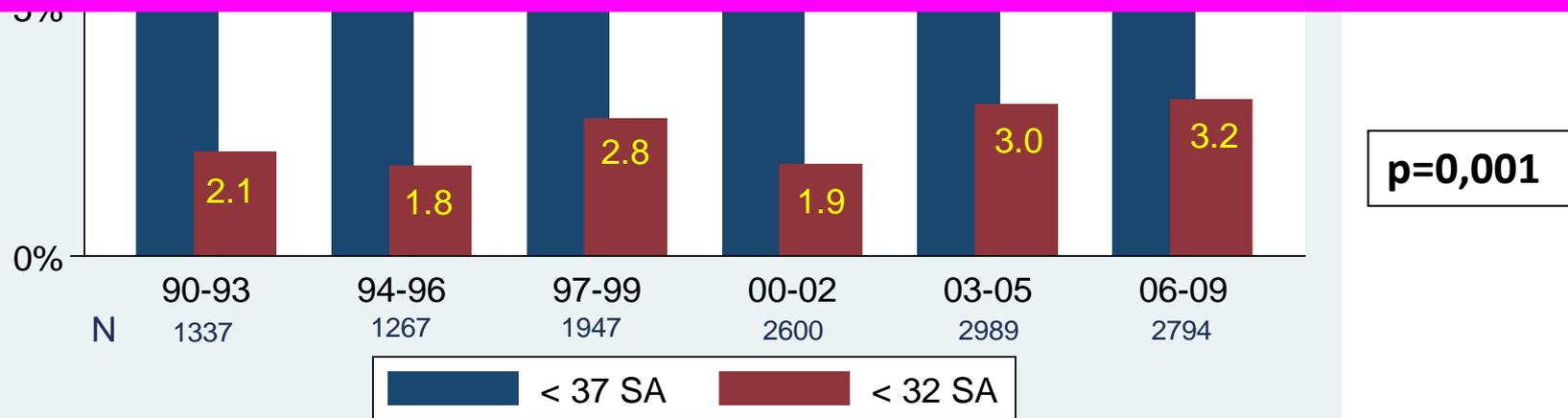


Evolution calendaire de la prématurité, cohorte EPF



Rôle des IP boostées, et notamment du « boost » de ritonavir ?

Sibiude J, *Clin Infect Dis* 2012





Malformations congénitales dans la cohorte EPF

Sibiude J, et al. *PLoS Med* 2014

13124 naissances vivantes depuis 1994

EFV => ↑ anomalies neurologiques (aOR = 3.15)

Efavirenz contre-indiqué pendant le 1^{er} trimestre en France

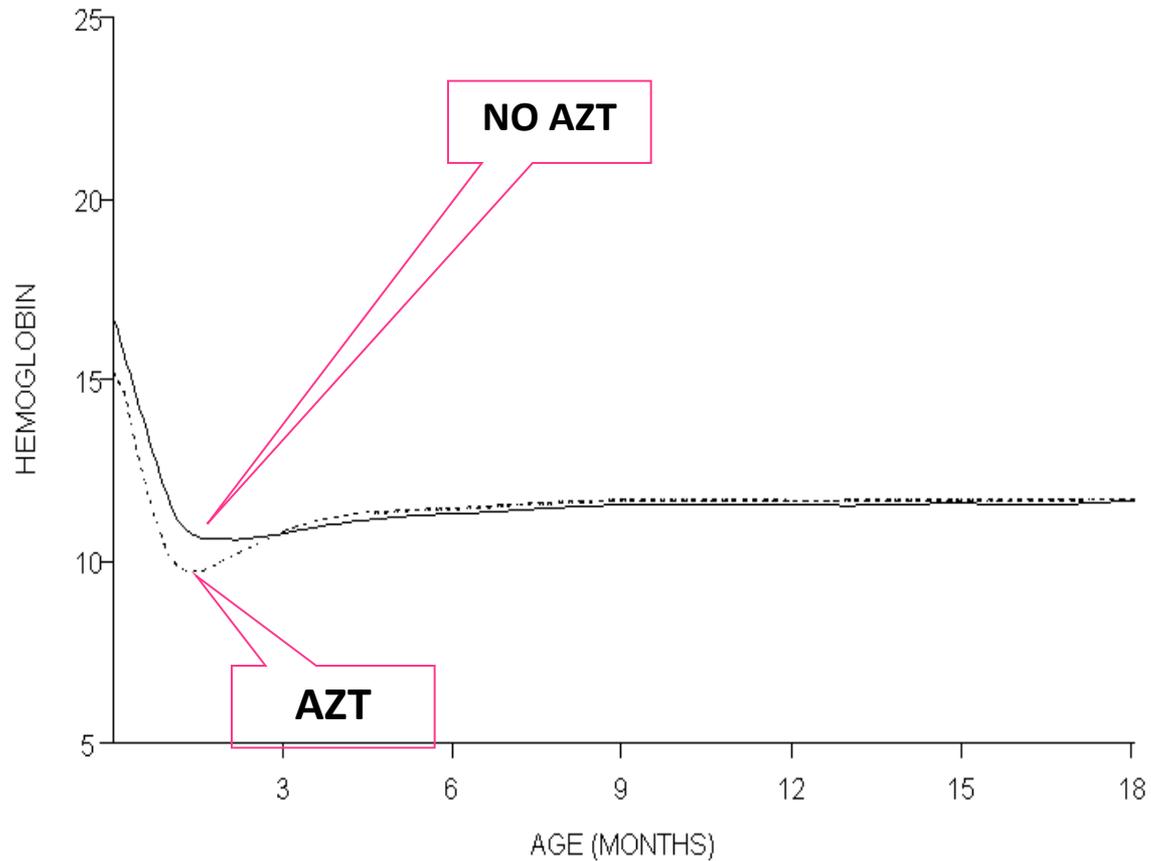
> Evolution dans les pays du Sud à suivre...

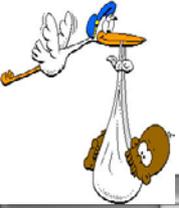


Hématopoïèse et exposition *in utero* à l'AZT

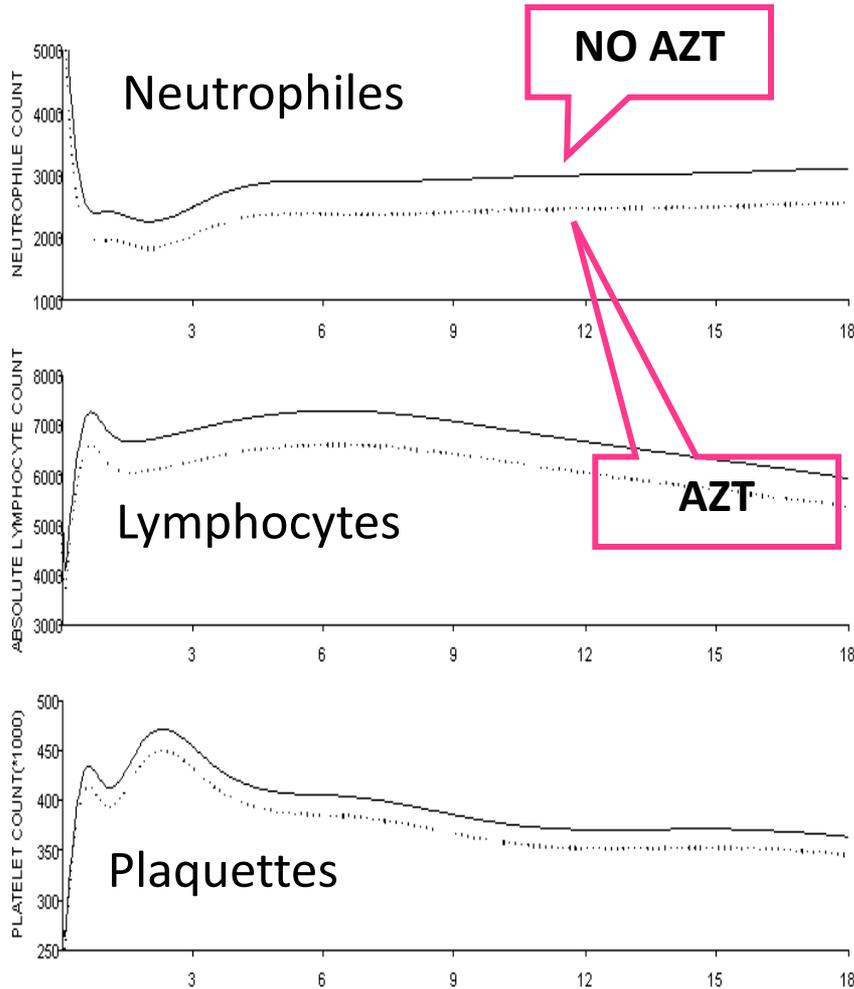
Anémie modérée transitoire

Le Chenadec J, *AIDS* 2003





Effet persistant sur l'hématopoïèse à « long » terme (>18 mois)



$p < 10^{-3}$, toutes les lignées

Lien avec la durée
d'exposition

Effet additif de la combinaison
de INTI



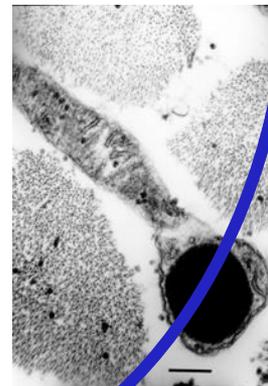
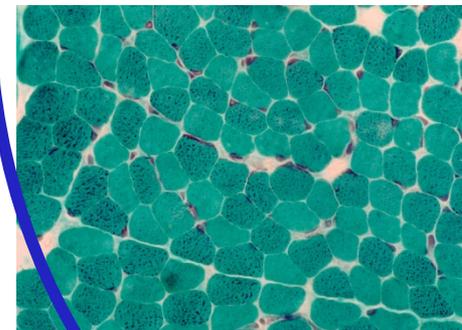
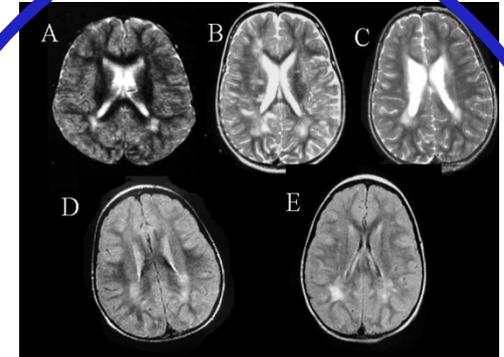
Génotoxicité chez l'enfant ?

Sur ADN mitochondrial:

Dysfonction mitochondriale transitoire
fréquente et asymptomatique

Dysfonction mitochondriale persistante
(0.5%)

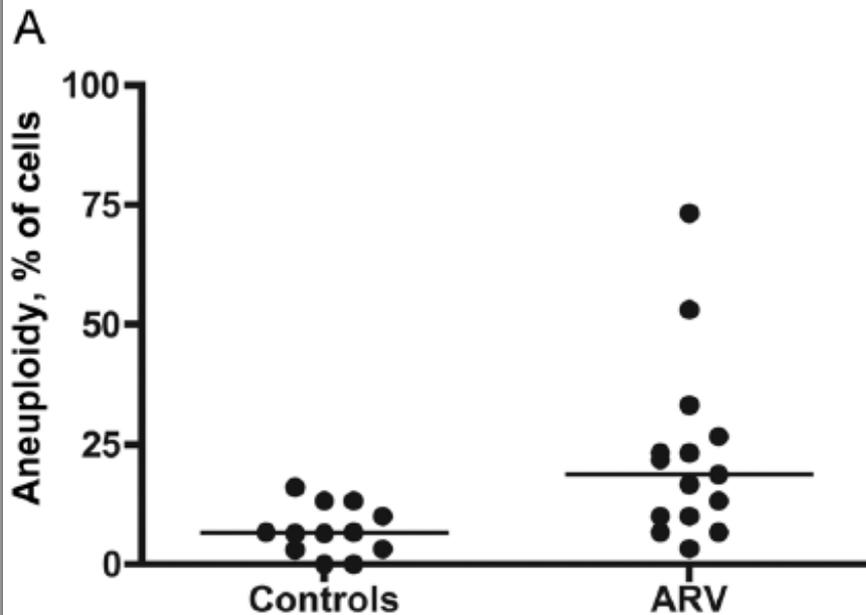
Symptômes neurologiques





Marqueurs biologiques de **génotoxicité** chez les NNés exposés in utero à l'AZT - **Leucocytes**

- Incorporation AZT dans l'ADN *Olivero OA, Environ Mol Mutagen 2007*
- Mutagénèse sur un gène rapporteur (GPA) *Escobar PA, Environ Mol Mutagen 2007*
- Dispersion de l'hétérochromatine *Senda S, Antivir Ther 2007*
- Aneuploïdie *Andre-Schmutz I, J Infect Dis 2013*





En France, surveillance de l'exposition aux ARV chez le NNé

Consultation spécialisée

+ bilan biologique (NFS, transaminases, lipase, (CPK, LDH))

à M1, M3, M6, M12, M18-24

- Puis interruption du suivi clinique si asymptomatique – **mais vigilance à long terme !!**
- => collaboration avec les infectiologues des parents, les médecins/pédiatres traitants



Conclusions

- > 99% des enfants nés de mère VIH⁺ ne sont pas infectés
- Traitement ARV post-natal anticipé et adapté
- Vulnérabilité majeure des familles concernées
- Espoir sur l'allaitement sans risque
- Évaluation de la tolérance
 - > des millions de femmes à traiter
 - > combinaisons d'ARV de plus en plus diverses
 - > difficultés de suivi à long terme

Du désir à la naissance de l'enfant Un suivi partagé

Modérateurs

Dr Elodie CLOUQUEUR (Lille)

Dr Nathalie VIGET (Tourcoing)

Intervenants

Pr Abdelghani BOUSSAIRI (St Denis)

Dr Yamina HAMMOU (Lille)

Dr Pierre FRANGE (Paris)

