

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION VIH

Labels HAS, ANRS | MIE, CNS

Grossesse et VIH: désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant

Pr Pierre DELOBEL

Groupes de travail Grossesse, Pr Laurent Mandelbrot
Pédiatrie, Pr Albert Faye

Déclaration d'intérêt de 2014 à 2023

- Intérêts financiers : non
- Liens durables ou permanents : non
- Interventions ponctuelles : aucune rémunération personnelle depuis 2019
- Intérêts indirects : non

Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : DELOBEL Pierre
- **Titre** : Grossesse et VIH: désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

ARV et grossesse

Principes généraux

Anticiper autant que possible le choix des ARV avant la grossesse:

- ✓ Pour éviter toute exposition à une molécule non recommandée pendant et après la conception
- ✓ Evaluer le changement en termes de tolérance et d'efficacité avant la grossesse
- ✓ Décision en RCP si hors recommandation

Prescrire une **supplémentation en acide folique** comme en population générale

ARV et grossesse

Choix préférentiel: 2 INTI + 1 INI ou 1 IP

ABC/3TC en l'absence de HLA B*5701 ou de co-infection VHB

ou

TDF/FTC ou TDF+3TC

+

DRV/r

ou

DTG ou RAL

Si découverte tardive >24 SA ou Primo : TDF/FTC ou TDF+3TC + DTG ou RAL

ARV et grossesse

Choix alternatif possible comme 3^e agent

ATV/r

ou

RPV

Mais bénéfice/risque moins favorable ou recul d'utilisation moins important

DTG et grossesse

Update on Neural Tube Defects with Antiretroviral Exposure in the Tsepamo Study, Botswana

Beth Israel Lahey Health
Beth Israel Deaconess Medical Center

Rebecca Zash,^{1,2,3} Lewis B Holmes⁴ Modiegi Diseko,¹ Denise L Jacobson,² Gloria Katuta Mayondi,¹ Judith Mabuta,¹ Maya Jackson-Gibson,⁵ Mompoti Mmalane,¹ Tendani Gaolathe^{1,6} Shahin Lockman^{1,2,7}, Joseph Makhema,^{1,2} and Roger Shapiro^{1,2}

HARVARD T.H. CHAN SCHOOL OF PUBLIC HEALTH

¹Botswana Harvard AIDS Institute Partnership, Gaborone, Botswana, ²Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, USA, ³Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA, ⁴MassGeneral Hospital for Children, Boston, USA, ⁵Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA, ⁶University of Botswana, Gaborone, Botswana, ⁷Brigham and Women's Hospital, Division of Infectious Disease, Boston, USA

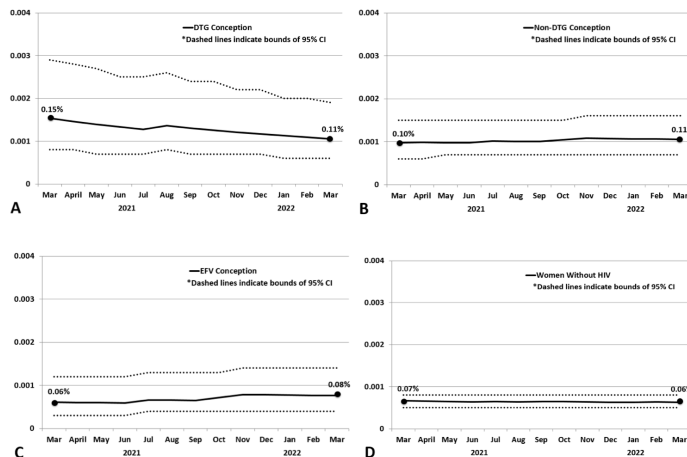
BOTSWANA HARVARD AIDS INSTITUTE

AIDS 2022

n=9 460 DTG à la conception
n=23 664 non-DTG
dont n=14 432 EFV
n=6 551 DTG en cours de grossesse

n=170 723 contrôles non-VIH

Figure 2. Trends in NTD Prevalence (and 95% CI) with a) Dolutegravir (DTG) at conception, b) non-DTG ART at conception, c) EFV at conception and d) women without HIV March 2021-March 2022



0.11% AFTN si DTG
à la conception
vs.
0.06% chez contrôles
non VIH

DTG et grossesse

Neural tube and other birth defects by HIV status and ART regimen in Eswatini

Michelle M. Gill¹, Philisiwe Khumalo¹, Caspian Chouraya¹, Mthokozisi Kunene¹, Futhi Dlamini¹, Heather J. Hoffman², Angela E. Scheuerle³, Bonisile Nhlabatzi⁴, Wiseman Mngometulu⁴, Ntombikayise Dlamini-Madlopha⁴, Nompumelelo Mthunzi⁴, Lynne Mofenson¹

¹Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Washington, DC, USA and Mbabane, Eswatini ²George Washington University, Milken School of Public Health, Washington, DC, USA

³University of Texas Southwestern Medical Center Dallas, Texas, USA ⁴Eswatini Ministry of Health

CROI 2023 abs #790

Women's HIV Status and ART Conception Regimen	Live/ Stillbirth	NTD	Major non-NTD birth defects	Minor birth defects	Total birth defects
Total*	24,830	19 (0.08%) (0.05-0.12)	92 (0.37%) (0.30-0.45)	91 (0.37%) (0.30-0.45)	197 (0.79%) (0.69-0.91)
HIV-negative	17,270	13 (0.08%) (0.04-0.13)	64 (0.37%) (0.29-0.47)	60 (0.35%) (0.27-0.45)	134 (0.78%) (0.65-0.92)
HIV-positive	7,554	6 (0.08%) (0.03-0.17)	28 (0.37%) (0.25-0.54)	31 (0.41%) (0.28-0.58)	63 (0.83%) (0.64-1.07)
DTG at conception	4,832	4 (0.08%) (0.02-0.21)	18 (0.37%) (0.22-0.59)	22 (0.46%) (0.29-0.69)	42 (0.87%) (0.63-1.18)
EFV at conception	1,248	2 (0.16%) (0.02-0.58)	6 (0.48%) (0.18-1.06)	8 (0.64%) (0.28-1.27)	16 (1.28%) (0.74-2.10)
No ART at conception**	1,027	0	4 (0.39%) (0.11-1.00)	1 (0.10%) (0.00-0.54)	5 (0.49%) (0.16-1.14)

ARV et grossesse

ARV à éviter chez une FVVIH ayant un projet de grossesse ou déjà enceinte

- Manque de données de sécurité suffisantes :

BIC, CAB, DOR, ETR, FTR, LEN

- Signaux indiquant un risque de toxicité pour l'enfant :

EFV: neurotoxicité potentielle

ZDV: toxicité mitochondriale (dont hématopoïétique), génotoxicité potentielle

- Modifications pharmacocinétiques :

EVG/c ou tout autre utilisation du cobicistat

- ARV injectables:

Manque de données pharmacologiques et de données de sécurité pour le CAB

ARV et grossesse

- **Prématurité:** 14% dans EPF (x2 vs. pop générale), multifactorielle
- **Malformation congénitales**
 - ✓ Toutes malformations et pas uniquement anomalies de fermeture du tube neural
 - => Pas d'augmentation significative du risque chez les enfants exposés en début de grossesse aux ARV recommandés, y compris le DTG
- **Effets tardifs**

Evaluation neuro-développementale nécessaire à long terme pour les enfants exposés in utéro à l'**EFV** et au **DTG** (et par extension au BIC ou CAB)

ARV et grossesse

Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study

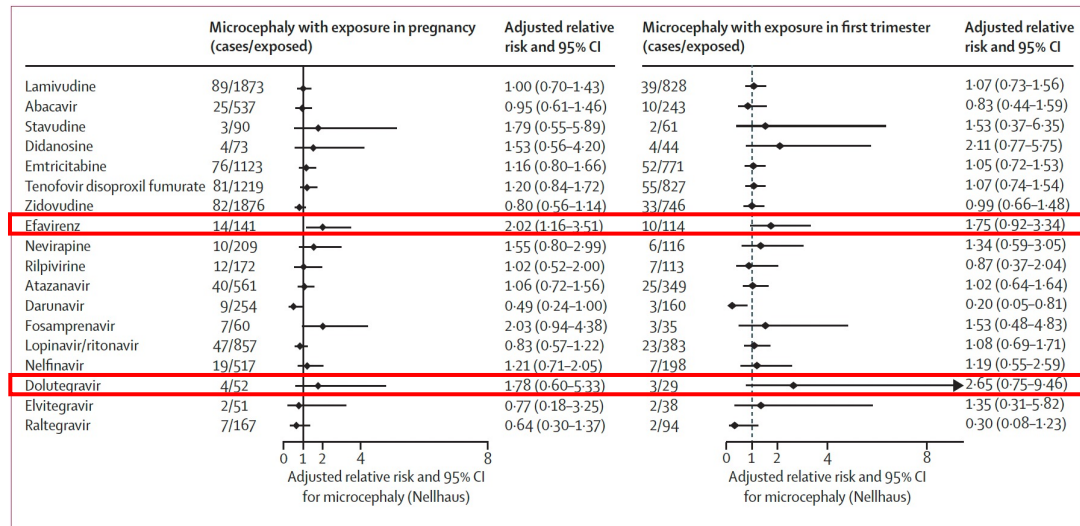


Figure 1: Associations of in utero antiretroviral exposures with microcephaly by Nellhaus criteria

Williams *Lancet HIV* 2020

Crowell *AIDS* 2020

ARV et grossesse

En cas de découverte de la grossesse chez une femme déjà sous ARV:

- ✓ Poursuivre le traitement si efficace, bien toléré et compatible avec la grossesse en termes de foetotoxicité et de profil pharmacocinétique
- ✓ Privilégier les ARV recommandés en choix préférentiel en 1^{re} intention à défaut les molécules en choix alternatif
- ✓ Modifier le traitement (sans interruption thérapeutique) si molécule non recommandée, ou manque de données, et si alternative recommandée possible
- ✓ Toujours privilégier le contrôle virologique chez la mère

ARV et grossesse

En cas de découverte de la grossesse chez une femme déjà sous ARV:

✓ Si traitement 4 ou 5 j/7 => intensifier en 7j/7

✓ Si bithérapie orale DTG/3TC, DRV/r+3TC ou DTG/RPV:

Manque de données => privilégier passage en trithérapie avec schéma recommandé

Poursuite bithérapie au cas par cas, uniquement si contrôle virologique prolongé préalable + STP au 3^e trimestre

✓ Si CAB-LP + RPV-LP injectable:

Relais oral conseillé

Si poursuite ARV injectable: décision RCP avec STP

Accouchement

Césarienne programmée: décision selon CV à 36 SA

- ✓ CV <50 copies/ml => voie basse
- ✓ CV >400 copies/ml => césarienne programmée à 38 SA
- ✓ 50 < CV < 400 copies/ml: décision en RCP

Selon cinétique CV et contexte

Intensification + contrôle rapproché ou césarienne programmée

Perfusion de ZDV per partum: si dernière CV >50 copies/ml

Prophylaxie post-natale de l'enfant

Niveaux de risque:

➤ Scénario optimal

CV <50 c/ml avant et pendant toute la grossesse, ou au moins depuis 6 mois

➤ Faible risque

CV >50 c/ml dans les 6 derniers mois mais <50 c/ml dans les 4 semaines avant l'accouchement

➤ Risque intermédiaire

CV entre 50 et 400 c/ml dans les 4 semaines avant l'accouchement

➤ Haut risque

Pas de traitement ARV ou CV >400 c/ml dans les 4 semaines avant l'accouchement

Prophylaxie post-natale de l'enfant

	Traitement ARV à proposer
Nouveau-né > 34 SA	
Scénario optimal ou faible risque	NVP 2 semaines ^{1,2} 3TC 2 semaines ^{2,3} Alternative ZDV 2 semaines ^{4,5}
Haut risque (ou situation intermédiaire initiale)*	ZDV + 3TC + NVP 2 semaines puis ZDV + 3TC 2 semaines ^{1,5} ZDV + 3TC + RAL 4 semaines ^{3, 5} ZDV + 3TC + LPV/r 4 semaines ^{4,5}

Allaitement

- ⇒ Souhait d'allaitement de certaines FVVIH
- Bénéfices nutritionnels et immunologiques /mortalité infantile
Surtout dans les pays à faible niveau de vie
- Enjeux individuels et familiaux/communautaires

⇒ Risques potentiels ?

Exposition du nourrisson aux ARV: toxicité?

- ✓ Exposition faible, pas de risque établi

Transmission virale ?

- ✓ Risque élevée en l'absence de contrôle virologique maternel
- ✓ Risque très faible en situation de suppression virologique prolongée



Allaitement

Transmission par l'allaitement ≠ transmission sexuelle

- Volume important de lait ingéré de façon pluriquotidienne
≠
Exposition ponctuelle à quelques ml de sécrétions génitales
- Vulnérabilité immunologique de la muqueuse digestive du nourrisson
- Transmission cellulaire possible par les lymphocytes dans le lait

U=U
UNDETECTABLE
viral load means HIV IS
UNTRANSMITTABLE



Quelques cas de transmission par l'allaitement malgré un contrôle virologique maternel
⇒ risque très faible mais U=U ne peut pas être affirmé pour l'allaitement

Allaitement

Allaitement fortement déconseillé si conditions maternelles non optimales

- CV non contrôlée
- Début tardif des ARV après le 1^{er} trimestre
- Contexte défavorable pour la bonne compréhension/application du suivi médical

Si allaitement: décision partagée, validée en RCP

- Il est recommandé de limiter la durée d'allaitement et de ne pas dépasser 6 mois
- Allaitement exclusif conseillé si possible
- Surveillance renforcée de la mère et de l'enfant

Allaitement

Prophylaxie prolongée chez le nourrisson allaité : « PrEP »

pendant toute la durée de l'allaitement et jusqu'à 15 jours après son arrêt définitif

⇒ NVP

ou

⇒ 3TC en alternative si ATCD de mutations de résistance aux NNRTI

⇒ Sécuriser tout risque de transmission par l'allaitement :

- ✓ Risque résiduel même en situation de contrôle virologique maternel optimal
- ✓ Complications de l'allaitement (mastite, abcès...)
- ✓ **Périodes d'inobservance relativement fréquentes en post-partum**

Expérience UK (n=96) : 25% non respect du suivi, 6% d'échec virologique maternel

Allaitement

En cas d'échappement virologique pendant l'allaitement

- Suspension de l'allaitement si CV >50 c/ml
- Si CV <400 c/ml => poursuite prophylaxie NVP
- Si CV >400 c/ml => NVP à dose renforcée 2 semaines + ZDV+3TC 4 semaines

Allaitement

Chez la mère




- CV plasmatique mensuelle pendant toute la durée de l'allaitement

Chez l'enfant

- ARN et ADN VIH à M0, M1, M3, M6 et jusqu'à 3 mois après le sevrage complet

Cohorte VIOPREG et observatoire LACTAVIH

Recommandations grossesse VIH



RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

RECOMMANDATION Grossesse et VIH :
désir d'enfant, soins
de la femme
enceinte et
prévention de la
transmission mère-
enfant

Validé par le Collège le 25 avril 2024

- ✓ Recommandation
- ✓ Argumentaire
- ✓ Fiche de synthèse professionnels de santé
- ✓ Fiche patient : questions/réponses pratiques

www.has-sante.fr

www.anrs.fr

www.cns.sante.fr

Recommandations grossesse VIH et pédiatrie

Groupe de travail

Pr Laurent Mandelbrot, gynécologue-obstétricien, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes - pilote du groupe Grossesse VIH

Dr Cédric Arvieux, infectiologue, CHU de Rennes

Dr Julie Bottero, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny

Dr Cécile Brunet-Cartier, infectiologue, CHU de Nantes

Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris

Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Mme Héléne Pollard, association Sol En Si, TRT-5 CHV

Dr Jeanne Sibiude, gynécologue-obstétricienne, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes

Mme Aminata Sinon, anthropologue, association Ikambere

Pr Caroline Solas, pharmacologue, AP-HM, Hôpital de la Timone, Marseille

Mme Eva Sommerlatte, association Comité des familles, TRT-5 CHV

Mme Nadine Trocme, psychologue, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris - pilote du groupe Traitement ARV de l'enfant

Dr Fanny Alby-Laurent, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Dr Camille Brehin, pédiatre, CHU de Toulouse

Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Mme Héléne Pollard, association Sol En Si, TRT-5 CHV

Dr Véronique Reliquet, infectiologue, CHU de Nantes

Dr Camille Runel-Belliard, pédiatre CHU de Bordeaux

Mme Nadine Trocme, psychologue, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris