

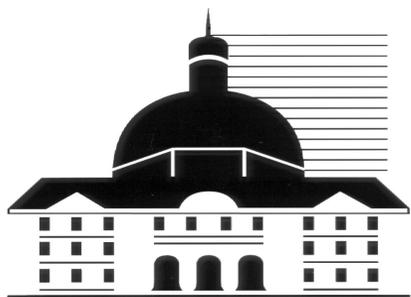
AFRANUM

Modules de formation numérique **AFRAVIH**

Les ARV dans la Stratégie de Prévention de la Transmission Mère-Enfant du VIH



ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS



 **Solthis**
Solidarité Thérapeutique
et initiatives pour la Santé

 **SORBONNE
UNIVERSITÉ**

 **anRS** France
REcherche Nord & sud
Sida-hiv
Hépatites
Agence autonome de l'Inserm

Instituts thématiques  **Inserm**
Institut national de la santé et de la recherche médicale



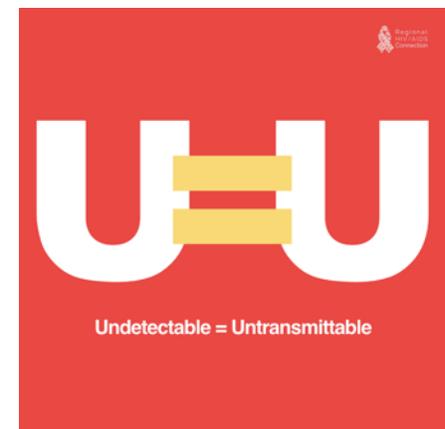
Dr Roland Tubiana

- **Hôpital Pitié Salpêtrière**

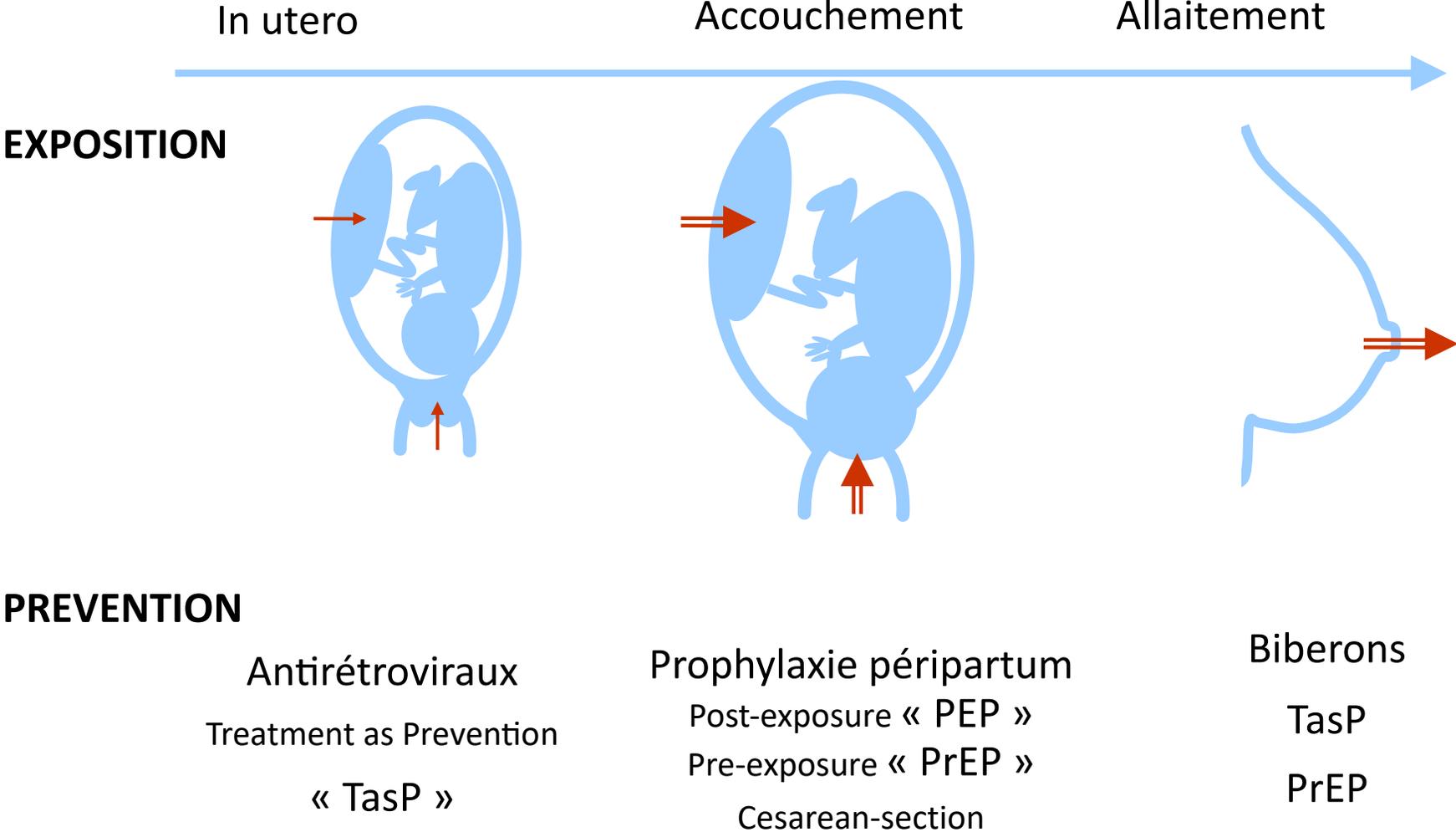
Traitements antirétroviraux pour toutes les femmes vivant avec le VIH

3 objectifs :

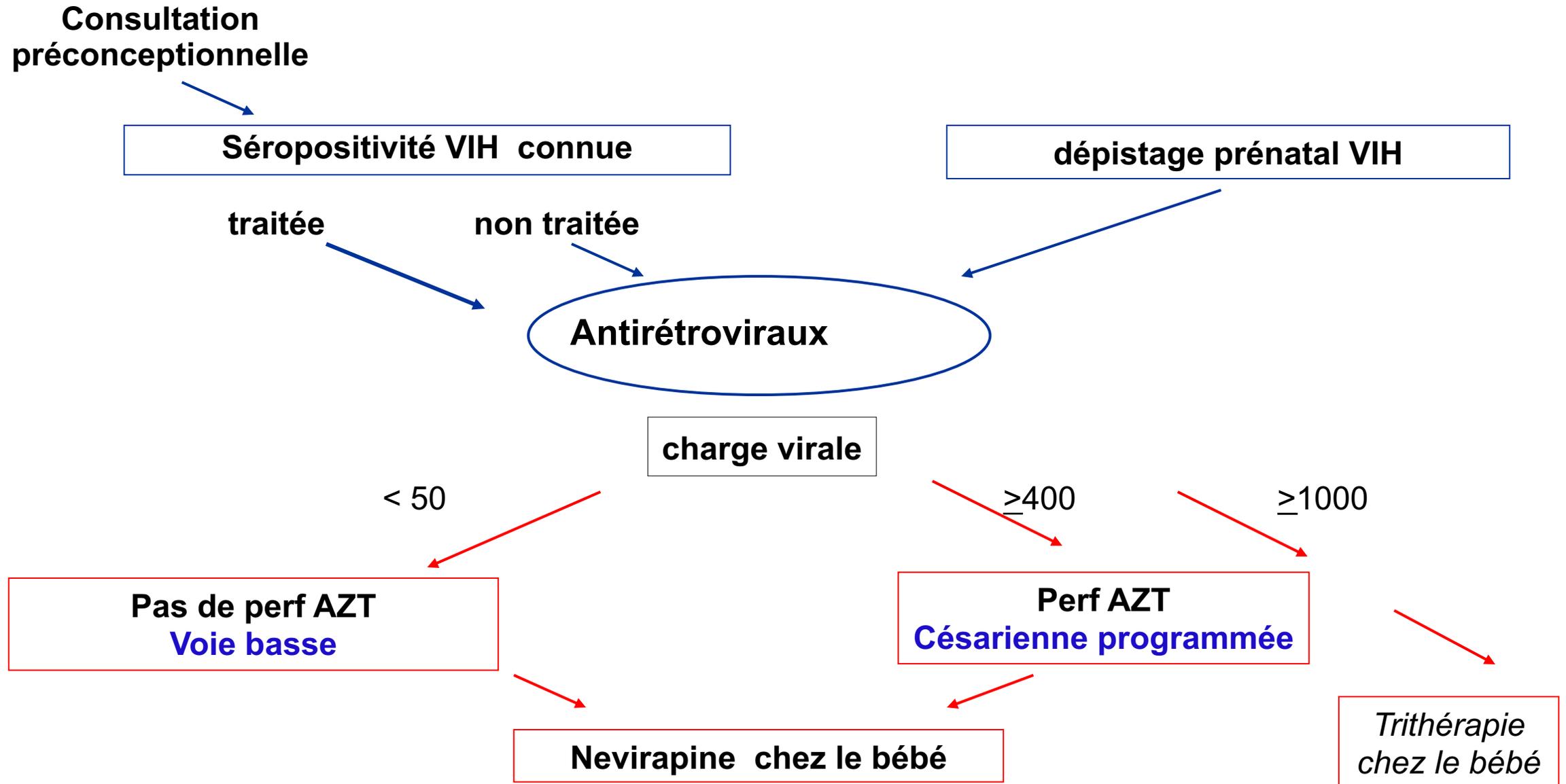
- **Maintenir la santé à long terme de la personne (AI)**
- **Supprimer la transmission dans le couple, TasP (AI)**
- **Supprimer la transmission mère-enfant (AI)**



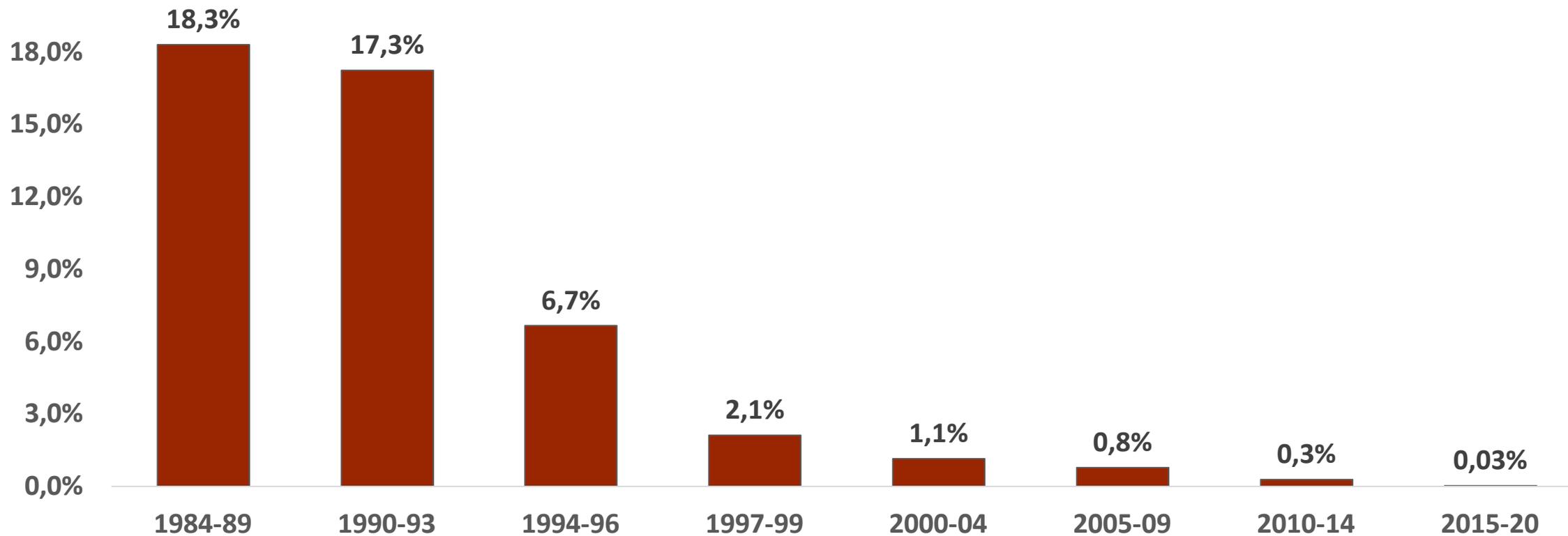
Moyens de prévention de la transmission mère-enfant du VIH



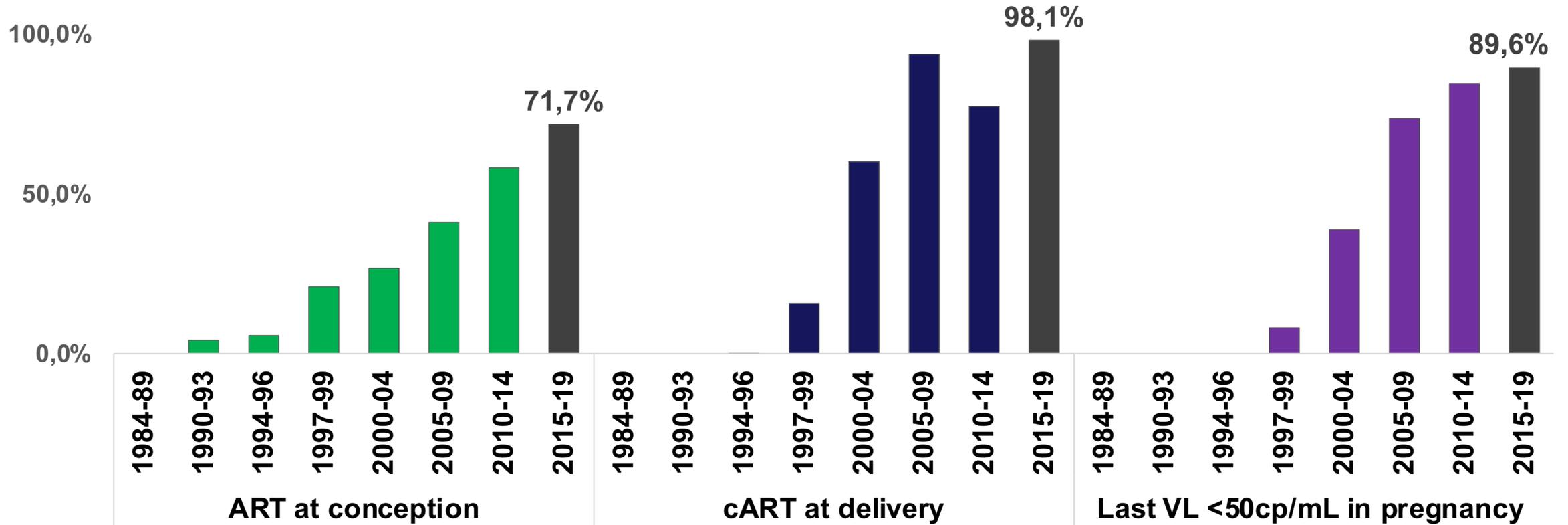
Traitement antirétroviral et grossesse : Recommandations Françaises actualisées en 2017



Taux de transmission Mère /enfant VIH EPF ANRS C01

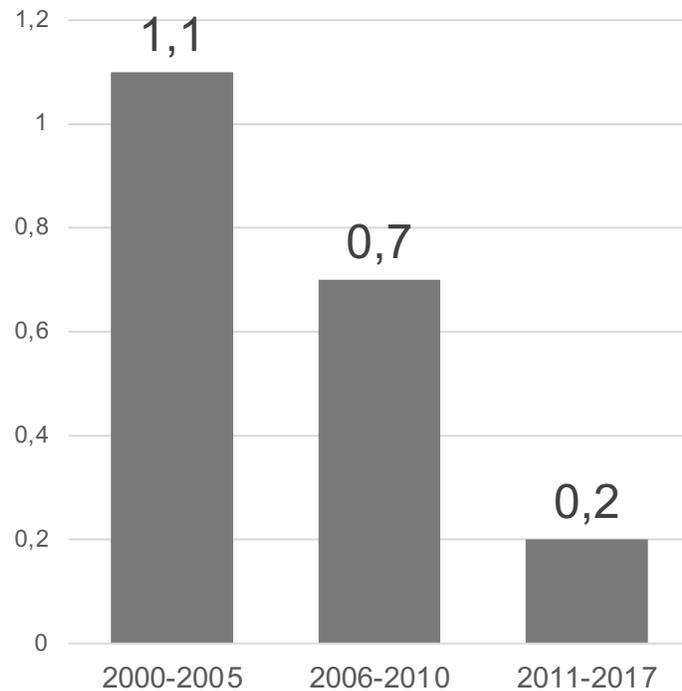


Evolution of ART during pregnancy and last viral load at delivery (EPF)

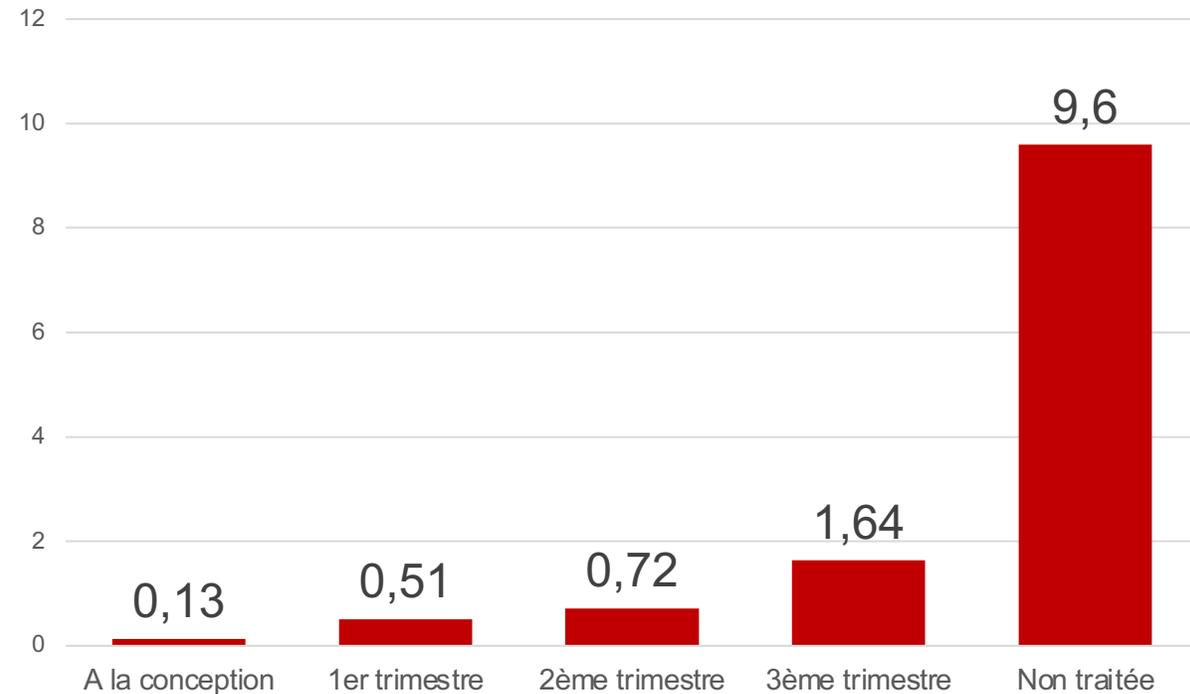


Taux de transmission : EPF actualisation 2017

En fonction de la période



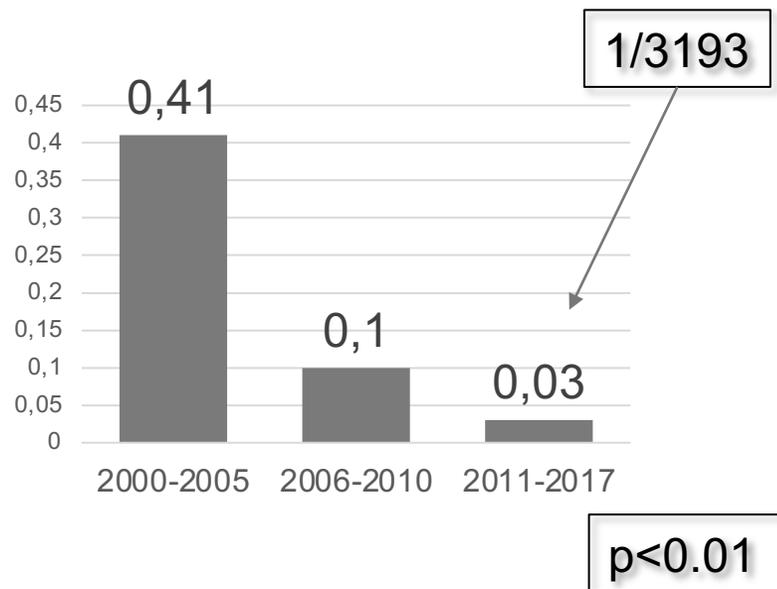
En fonction du début du traitement



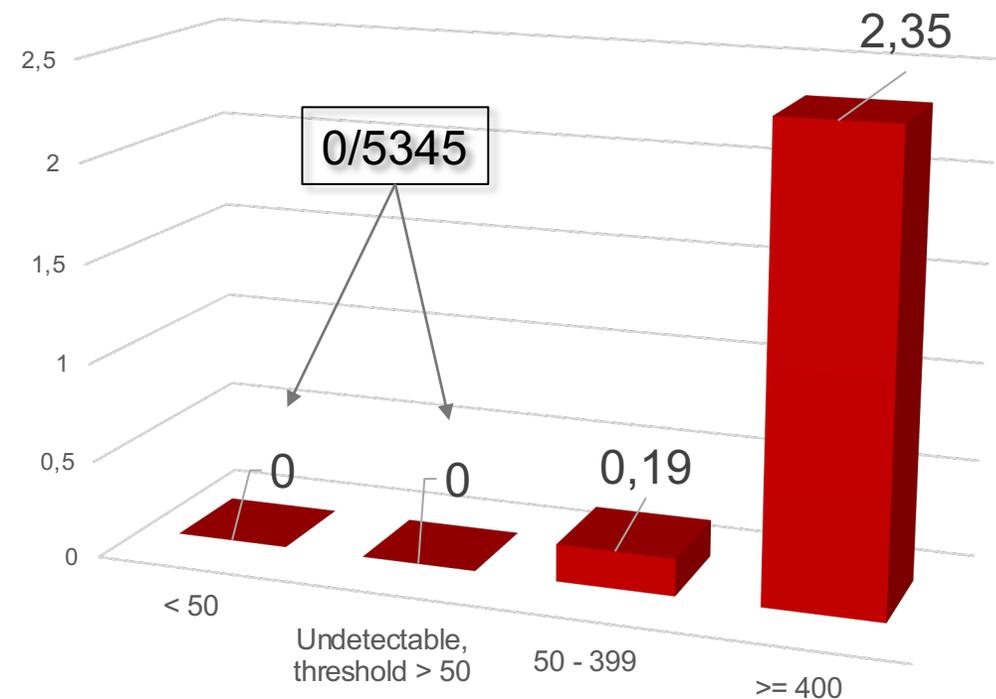
Taux de transmission

Parmi les femmes traitées à la conception (N=6 728)

En fonction de la période



En fonction de la charge virale à l'accouchement



INTI

Nom	Posologie
 DESCOVY Emtricitabine 200 mg Ténofovir AF 25 mg	1  1x/jour 30 
 DESCOVY Emtricitabine 200 mg Ténofovir AF 10 mg	1  1x/jour 30 
 KIVEXA Lamivudine 300 mg Abacavir 600 mg	1  1x/jour 50 
 TRUVADA Emtricitabine 200 mg Ténofovir DF 300 mg	1  1x/jour 50 
 3TC Lamivudine 300 mg	1  1x/jour
 3TC Lamivudine 150 mg	1  2x/jour
 VIREAD Ténofovir DF 300 mg	1  1x/jour
 ZIAGEN Abacavir 300 mg	2  1x/jour -ou- 1  2x/jour

IP · IP/ritonavir · IP/cobicistat

Nom	Posologie
 PREZISTA + NORVIR Darunavir 800 mg Ritonavir 100 mg	1  1  Prezista Norvir 1x/jour H
 PREZISTA + NORVIR Darunavir 600 mg Ritonavir 100 mg	1  1  Prezista Norvir 2x/jour H
 PREZCOBIX Darunavir 800 mg Cobicistat 150 mg	1  1x/jour H
 REYATAZ + NORVIR Atazanavir 300 mg Ritonavir 100 mg	1  1  Reyataz Norvir 1x/jour H
 REYATAZ Atazanavir 200 mg	2  1x/jour H
 KALETRA Lopinavir 200 mg Ritonavir 50 mg	4  1x/jour
	La posologie 2 fois par jour est recommandée chez les femmes enceintes, chez ceux qui prennent des médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité du Kaletra

INI

Nom	Posologie
 ISENTRESS HD Raltégravir 600 mg	2  1x/jour
 ISENTRESS Raltégravir 400 mg	1  2x/jour
 TIVICAY Dolutégravir 50 mg	1  1x/jour
	La posologie 2 fois par jour est recommandée en présence d'un virus avec résistance documentée ou suspectée à l'intégrase ou en présence de certaines interactions médicamenteuses.
	1  2x/jour

INNTI

Nom	Posologie
 ÉDURANT Rilpivirine 25 mg	1  1x/jour H
 INTELENE Étravirine 200 mg	1  2x/jour H
 PIFELTRO Doravirine 100 mg	1  1x/jour
 SUSTIVA Éfavirenz 600 mg	1  1x/jour
	Éviter les repas riches en gras. Pour éviter les effets diurnes au niveau du SNC, il est suggéré de prendre le médicament au coucher.
	1  1x/jour
 VIRAMUNE Névirapine 200 mg	1  2x/jour -ou- 2  1x/jour
 VIRAMUNE XR Névirapine 400 mg	1  1x/jour
	À la suite des 14 premiers jours de traitement : la posologie est de 200 mg 2 fois par jour ou de 400 mg 1 fois par jour.
	À la suite des 14 premiers jours de traitement avec Viramune 200 mg DIE : la posologie de Viramune XR est de 400 mg 1 fois par jour.

Inhibiteur CCR5

Nom	Posologie
 CELSENTRI Maraviroc 150 mg	1  2x/jour
	La posologie est variable selon la présence d'interactions médicamenteuses : consulter la monographie.
	1  2x/jour
 CELSENTRI Maraviroc 300 mg	2  2x/jour
	La posologie est variable selon la présence d'interactions médicamenteuses : consulter la monographie.

Antirétroviraux AMM novembre 2021

Inhibiteur d'attachement RUKOBIA LP fostemsavir

anticorps monoclonal TROGARZO ibalizumab

INI/INTI

Nom	Posologie
 BIKTARVY Bictégravir 50 mg Emtricitabine 200 mg Ténofovir AF 25 mg	1  1x/jour 30 
 GENVOYA Elvitégravir 150 mg Cobicistat 150 mg Emtricitabine 200 mg Ténofovir AF 10 mg	1  1x/jour H 30 
 STRIBILD Elvitégravir 150 mg Cobicistat 150 mg Emtricitabine 200 mg Ténofovir DF 300 mg	1  1x/jour H 70 
 TRIUMEQ Dolutégravir 50 mg Lamivudine 300 mg Abacavir 600 mg	1  1x/jour 50 
 DOVATO Dolutégravir 50 mg Lamivudine 300 mg	1  1x/jour 50 

IP/INTI

Nom	Posologie
 SYM TUZA Darunavir 800 mg Cobicistat 150 mg Emtricitabine 200 mg Ténofovir AF 10 mg	1  1x/jour H 30 

INNTI/INTI

Nom	Posologie
 ATRIPLA Éfavirenz 600 mg Emtricitabine 200 mg Ténofovir DF 300 mg	1  1x/jour 50 
	Éviter les repas riches en gras. Pour éviter les effets diurnes au niveau du SNC, il est suggéré de prendre le médicament au coucher.
 COMPLERA Rilpivirine 25 mg Emtricitabine 300 mg Ténofovir DF 300 mg	1  1x/jour H 50 
 DELSTRIGO Doravirine 100 mg Lamivudine 300 mg Ténofovir DF 300 mg	1  1x/jour 50 
 ODEFSEY Rilpivirine 25 mg Emtricitabine 200 mg Ténofovir AF 25 mg	1  1x/jour H 30 

INI/INNTI

Nom	Posologie
 JULUCA Dolutégravir 50 mg Rilpivirine 25 mg	1  1x/jour H
	Au moins 28 jours avant de débiter les injections de Cabenuva afin d'évaluer la tolérance au cabotégravir et à la rilpivirine.
 VOCABRIA + ÉDURANT Cabotégravir 30 mg Rilpivirine 25 mg	1  1  Cabotégravir Rilpivirine 1x/jour H
	En traitement de relai lorsque les injections de Cabenuva n'ont pu être administrées dans l'intervalle recommandé (+/- 7 jours de la date prévue). La prise est limitée à l'équivalent de la durée de 2 injections consécutives omises.
 CABENUVA Cabotégravir 600 mg / 3 ml Rilpivirine 900 mg / 3 ml	1  1  Cabotégravir Rilpivirine 1x
	Phase injections initiales : Deux injections de 3 ml chacune (1x cabotégravir + 1x rilpivirine) en deux points distincts du muscle fessier le jour même de l'arrêt de cabotégravir et rilpivirine par voie orale.
 CABENUVA Cabotégravir 400 mg / 2 ml Rilpivirine 600 mg / 2 ml	1  1  Cabotégravir Rilpivirine 1x/mois
	Injections intramusculaires subséquentes à tous les mois (+/- 7 jours de la date prévue) après la phase d'injections initiales. Deux injections de 2 ml chacune (1x cabotégravir + 1x rilpivirine) en deux points distincts du muscle fessier.

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Désir d'enfant et grossesse

L Mandelbrot

Comité : A Berrébi, S Blanche, V Boyer, L Bujan, F Dabis, P Faucher, A Faye,
S Matheron, ML Partisani, C Taéron, R Tubiana, C Rouzioux, J Warszawski



ARV et grossesse : reco françaises 2017-2018

Premier choix **trithérapie associant 2INTI et un IP/r**

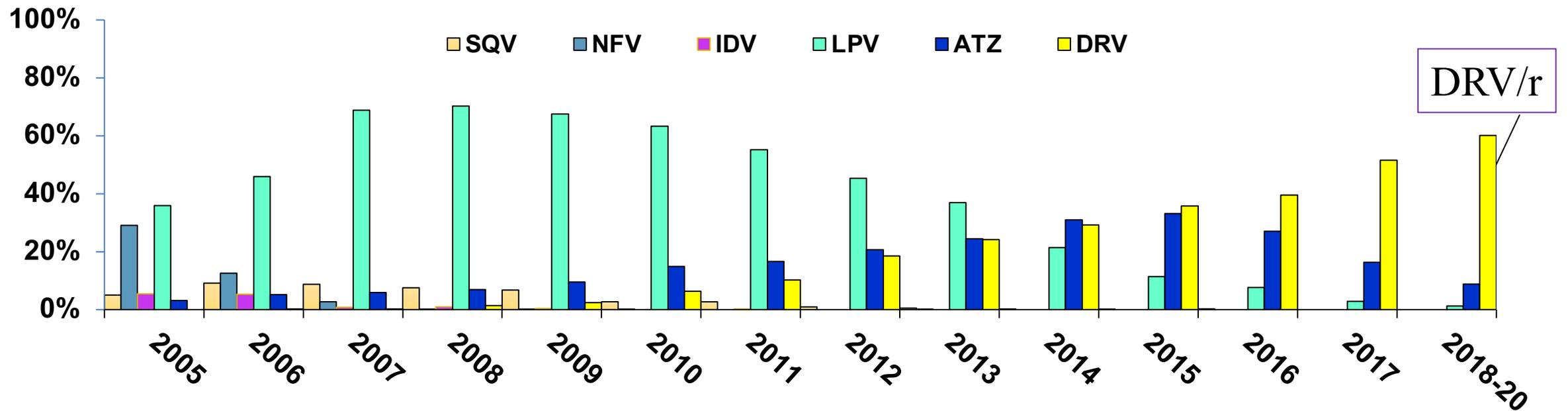
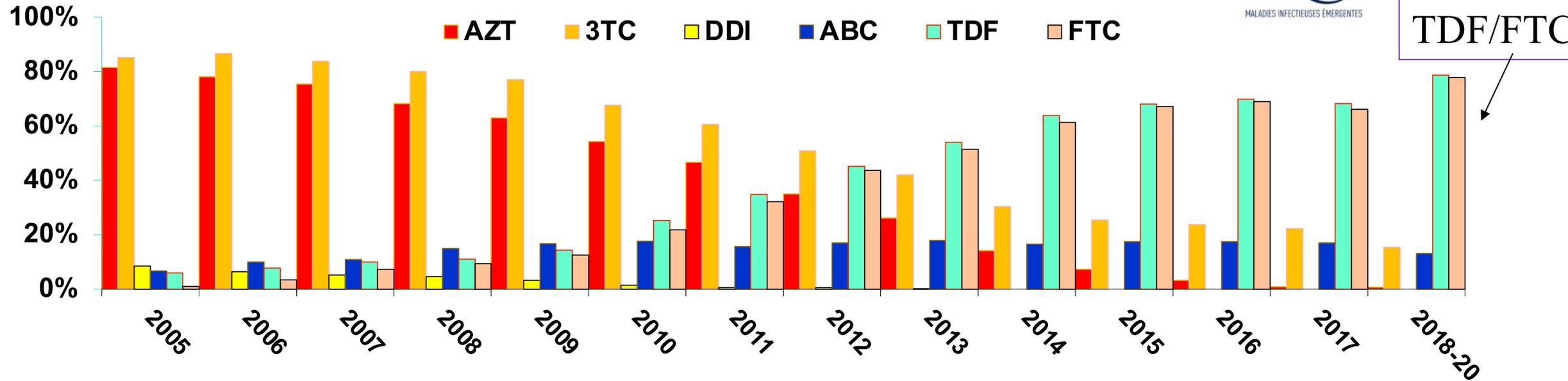
Alternatives : efavirenz à partir du 2^e trimestre, nevirapine (si débuté avant la grossesse), raltegravir

Pas de dolutegravir à la conception

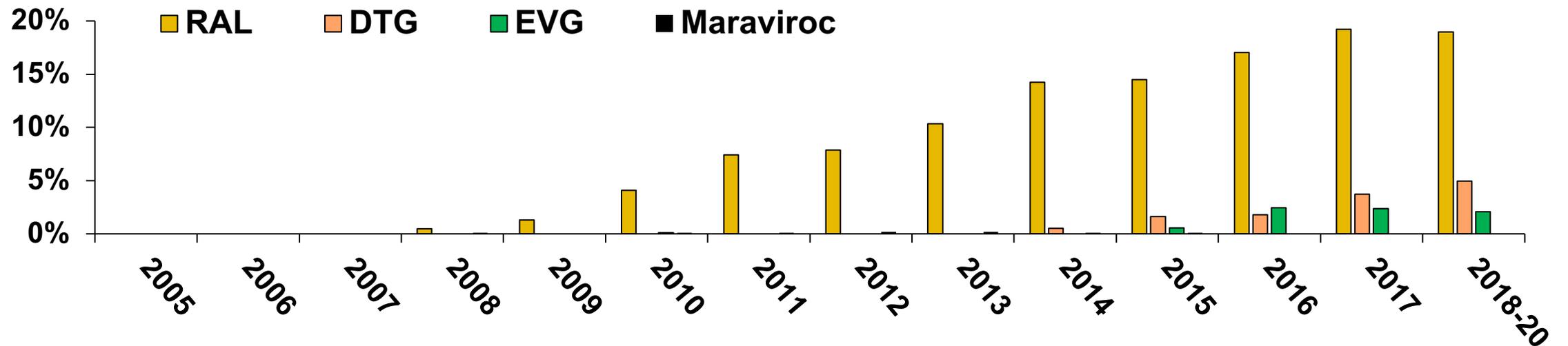
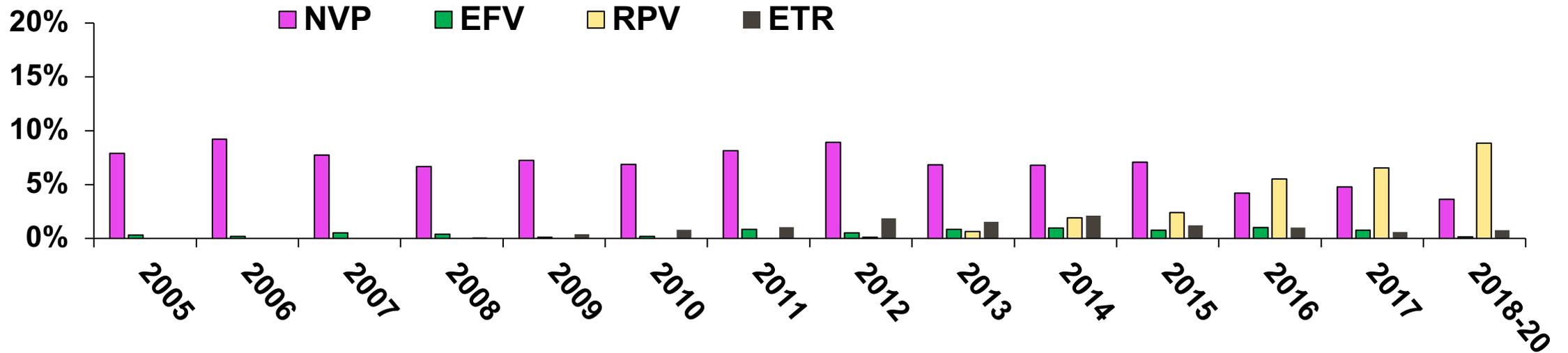
*Les **ARV les plus récents (rilpivirine, etravirine, elvitégravir/cobicistat, dolutégravir), ne sont pas recommandés chez la femme enceinte ; ne doivent être prescrits que lorsque ce choix est nécessaire pour des raisons de tolérance chez la femme et/ou d'efficacité***

-> **Femmes sous traitement** : privilégier les ARV recommandés ci-dessus. Pas de dolutegravir ni efavirenz avant 12 SA

EPF évolution des traitements



EPF évolution des traitements



VIH et grossesse

Deux approches différentes

Pays du Nord

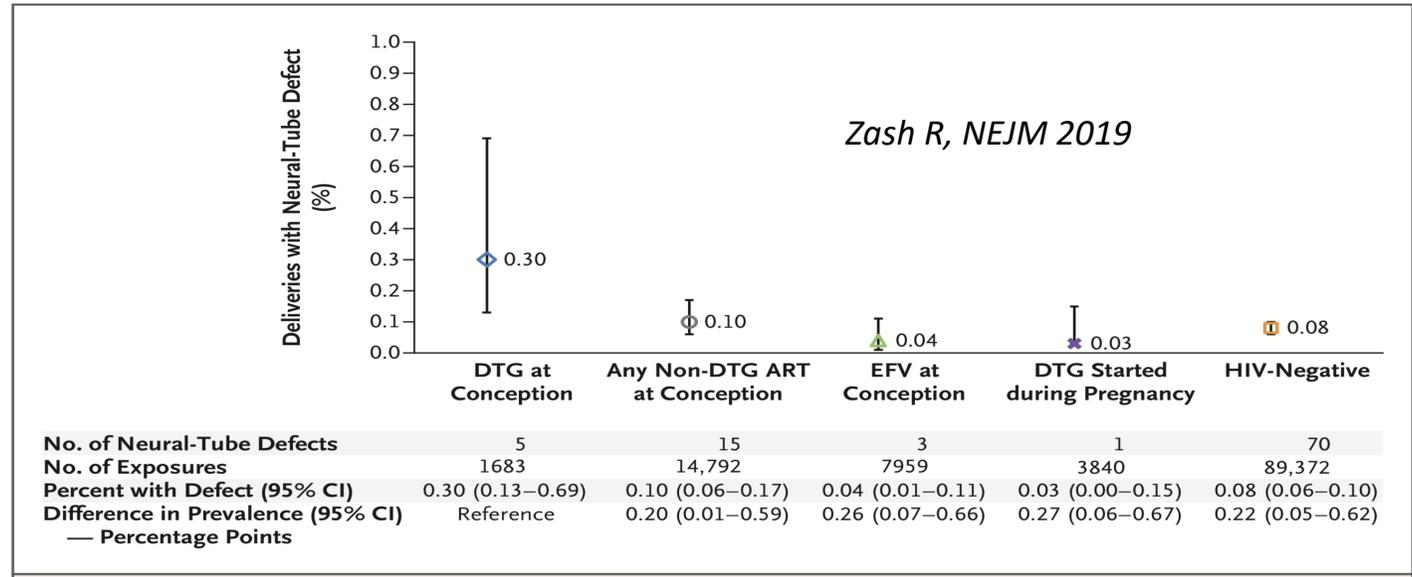
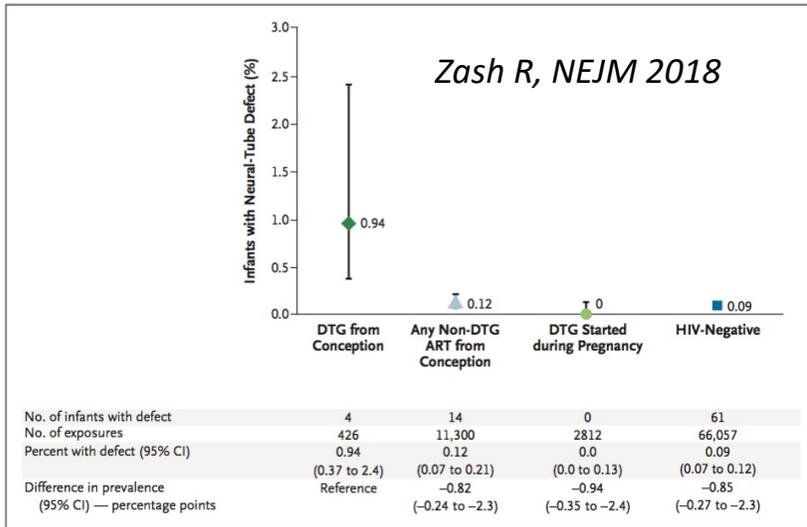
Grossesses des femmes infectées sont considérées comme des grossesses à risque, qui requièrent **un suivi pluridisciplinaire individualisé**

Pays du Sud

**Approche
programmatische**

Dolutegravir et défauts de fermeture du tube neural

Tsepamo study, Botswana



IAS 7 juillet 2020 :	0.19%	0.11%	0.07%	0.04%	0.07%
	7/3591	21/19361	8/10958	2/458	87/19630

Autres données : Sibiude J, Le Chenadec J, Mandelbrot L, Dollfus C, Matheron S, Lelong N, Avettand-Fenoel V, Brossard M, Frange P, Reliquet V, Warszawski J, Tubiana R; EPF study group. Risk of birth defects and perinatal outcomes in HIV-infected women exposed to integrase strand inhibitors during pregnancy. AIDS. 2021

Etude TSEPAMO : anomalies de fermeture du tube neural et exposition aux ARV, actualisation 2021 (3)

Prévalence des anomalies de fermeture du tube neural (Botswana 2014-2021)

	Grossesses exposées	AFTN, n	Prévalence (IC 95 %)
DTG durant la conception	5 860	9	0,15 % (0,08 ; 0,29)
EFV durant la conception	13 217	8	0,06 % (0,03 ; 0,12)
DTG débuté en cours de grossesse	5 535	3	0,05 % (0,02 ; 0,16)
Femmes VIH négatives	144 967	97	0,07 % (0,05 ; 0,08)

Différence de prévalence d'AFTN selon l'exposition aux ARV et au VIH, 2014-2021

Groupe "Exposé" vs groupe "Comparateur"	Différence de prévalence (%) (IC 95 %)
DTG à la conception vs traitement ARV sans DTG à la conception	0,06 (-0,03 ; 0,20)
DTG à la conception vs EFV à la conception	0,09 (-0,00 ; 0,23)
DTG à la conception vs DTG au cours de la grossesse	0,10 (-0,03 ; 0,24)
DTG à la conception vs femmes VIH-	0,09 (0,01 ; 0,23)

• Conclusions

- La prévalence d'AFTN chez les enfants dont la mère a été exposée à DTG à la conception a diminué pour atteindre 0,15 %, la différence étant non significative par rapport aux mères exposées à un traitement sans DTG à la conception
- Ce résultat conforte les recommandations de l'OMS qui préconisent l'utilisation d'un traitement ARV à base de DTG en 1^{ère} ligne, quel que soit le potentiel de procréation

Table 1. Preferred and alternative first-line ART regimens**OMS Juillet 2019**

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^a	TDF + 3TC + EFV 400 mg ^b	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg ^b AZT + 3TC + EFV 600 mg ^b TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^b TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF ^c + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^a
Children	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL ^e TAF + 3TC (or FTC) + DTG ^f	ABC + 3TC + EFV (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^g (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates	AZT + 3TC + RAL ^h	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ⁱ

Recommandations européennes : en pratique, ce qui est déconseillé pendant la grossesse! (2019)

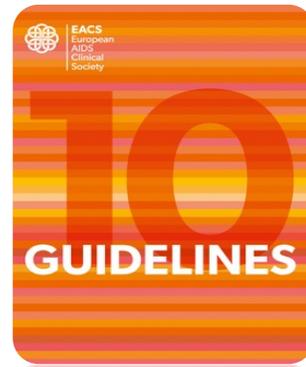


Table 1. Antiretroviral drugs not recommended in women who wish to conceive

DRUG	Reason
INSTI	
DTG	Higher risk of neural tube defects if used preconception. Should be switched to another drug

Table 2. Antiretroviral drugs not recommended in women who become pregnant while on ART

DRUG	Reason
NRTI Inhibiteurs Nucléotidiques	
TAF Ténofovir alafénamide	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
INSTI Inhibiteurs d'intégrase	
RAL qd Raltégravir monoprise	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
BIC Bictégravir	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
DTG Dolutégravir	Higher risk of neural tube defects if used periconception
EVG/c Elvitégravir-cobi	Lower levels during pregnancy
NNRTI Inhibiteurs Non Nucléosidiques	
DOR Doravirine	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
PI Inhibiteurs de protéase	
ATV/c	Lower levels during 2 nd and 3 rd trimester
DRV/c	Lower levels during 2 nd and 3 rd trimester
OTHER	
COBI	Low levels during 2 nd and 3 rd trimester of pregnancy, subtherapeutic levels of boosted drug should be expected

Non disponible en France {

Autres recommandations dans les pays du « Nord »

- **EACS Octobre 2021** : <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
- **US Panel Clinical Info 10 février 2021**
<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>
- **British HIV Association guidelines 2020** :
<https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf>

ARV et grossesse : recommandations comparées

	France Morlat <u>2018</u>	US AidsInfo Fév 2021	British HIV 2020	EACS Octobre 2021
NRTI systématiques	TDF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC ABC/3TC	TDF ou ABC + FTC ou 3TC	TDF/FTC ABC/3TC TAF/FTC
Association préférée	DRV/r 600/100x2 ou ATV/r	DTG , RAL, ATV/r, DRV/r	EFV, ATV/r	DTG après 8 SA RAL 400x2
Alternatives	RAL EFV après 12 SA	EFV RPV TAF	RPV , RAL 400x2 DRV/r 600/100x2 , DTG (+ ac folique)	DRV/r 600/100x2 RPV , EFV ATV/r
Données insuffisantes, à éviter	EVG/c RPV TAF Maraviroc Etravirine	DOR BIC IBA FTR	EVG/c TAF au 1e trimestre	DOR BIC
Déconseillés	COB triple NRTI	COB, EVG/c, ATV/c, DRV/c LPV/r Etravirine, Maraviroc, T-20 DTG/3TC , DTG/RPV	COB IP monothérapie (ZDV monothérapie + césarienne possible)	COB, EVG/c RAL 1200 mg qd LPV/r AZT
Contre-indiqués	DTG ou EFV au 1e trimestre DDI, D4T, triple NRTI, NVP en initiation	DDI, D4T, triple NRTI, NVP en initiation	DDI, D4T, triple NRTI, NVP en initiation	DDI, D4T, triple NRTI, NVP en initiation

Quels antirétroviraux utiliser ?



- **Efficacité virologique**
- **Co-infection HBV**
- **Résistances**
- **Coût**
- **Observance**
- **Pharmacologie : Changements de PK/PD, transfert placentaire**
- **Tolérance : mère, fœtus, HEU et impact sur la grossesse**

Risques des antirétroviraux

- Pour le fœtus : Malformations ? Toxicité transplacentaire ?
- Pour l'enfant à plus long terme ? Liés aux traitements in utéro, à la prophylaxie néonatale ?
- Pour la mère ? Effets indésirables hémato, hépato, rénaux... augmentés par la grossesse ?
- Pour la grossesse ? Pertes fœtales, Prématurité, Restriction de croissance ?

Considérations pharmacologiques

1. DRV/r : 600/100 x2 au 3e trimestre

2. RAL : 400 x 2

3. RPV : diminution des concentrations

4. Cobicistat boost : EVG/c, ATV/c, DRV/c : sous-dosage

- Diminution de 77% du taux résiduel, $C_{\text{trough}} < \text{concentration efficace (EC}_{90})$ chez 85%

Bukkems V, et al, (PANNA) Clinically Significant Lower Elvitegravir Exposure During the Third Trimester of Pregnant Patients Living With Human Immunodeficiency Virus. CID. 2020

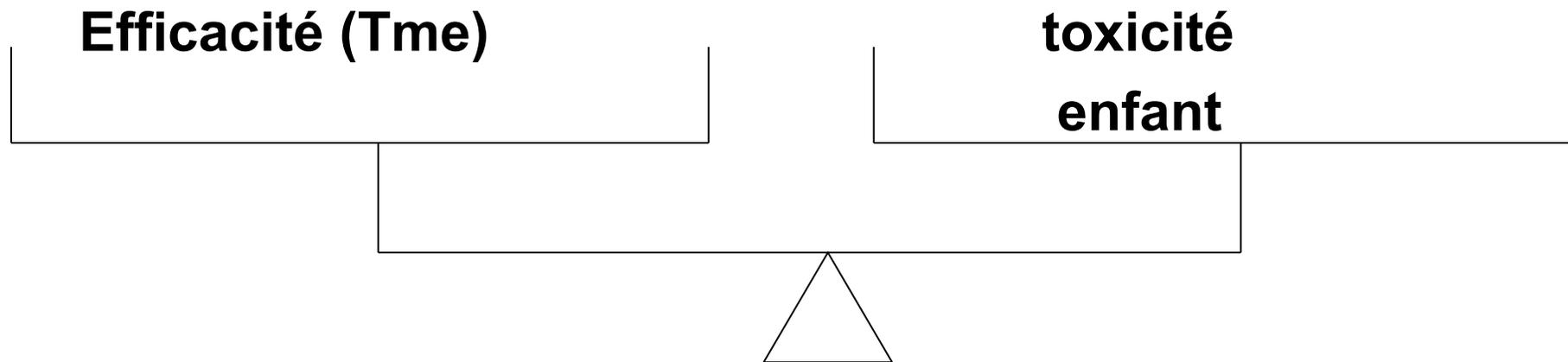
- Etude de 134 femmes, CV < 50 à l'accouchement chez 81.3%, 1 cas de transmission

Badell ML, HOPES Group. A Multicenter Analysis of Elvitegravir Use During Pregnancy on HIV Viral Suppression and Perinatal Outcomes. Open Forum Infect Dis. 2019

-> **switcher ou surveiller les dosages plasmatiques**

Mais changement de posologie EVG/c impossible car STR

Doit-on utiliser des molécules qui passent le placenta lorsqu'on obtient une charge virale indétectable ?

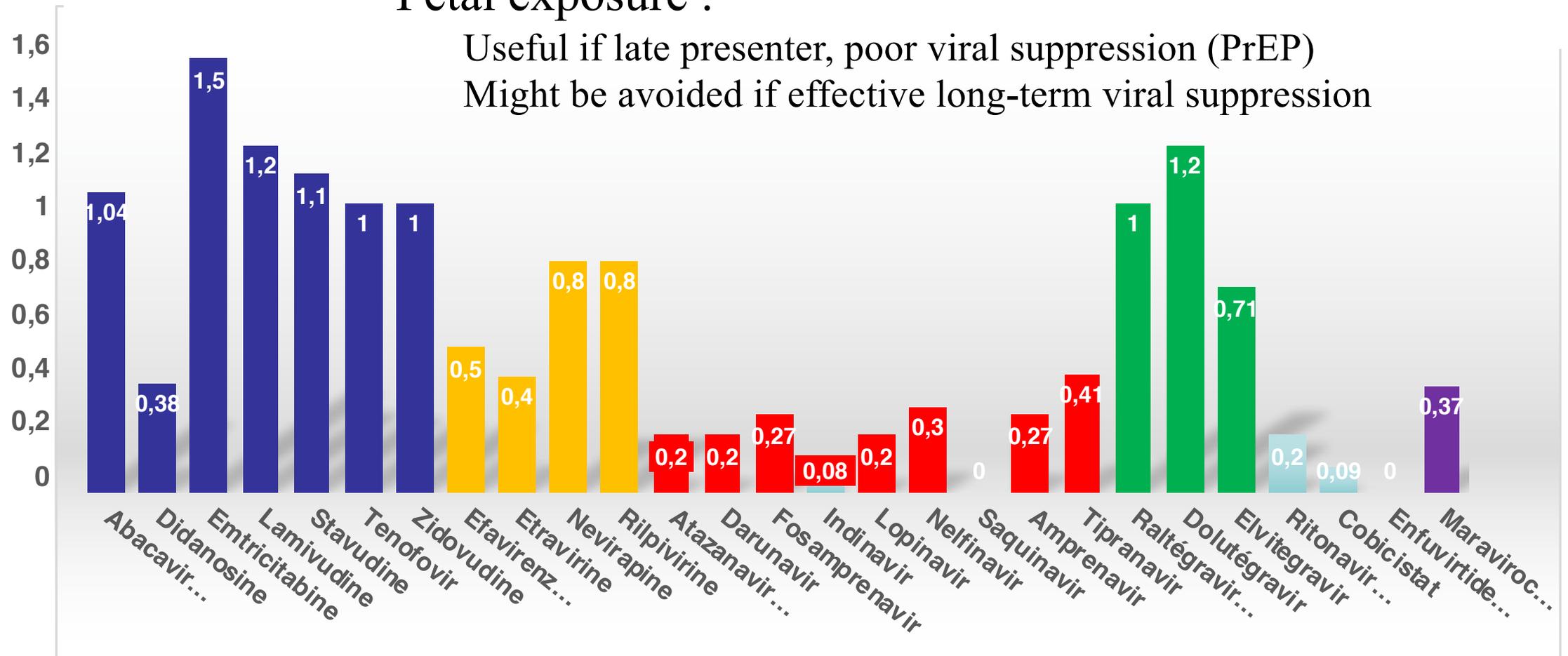


Placental transfer of ARVs : summary of in vivo data (term pregnancies)

Fetal exposure :

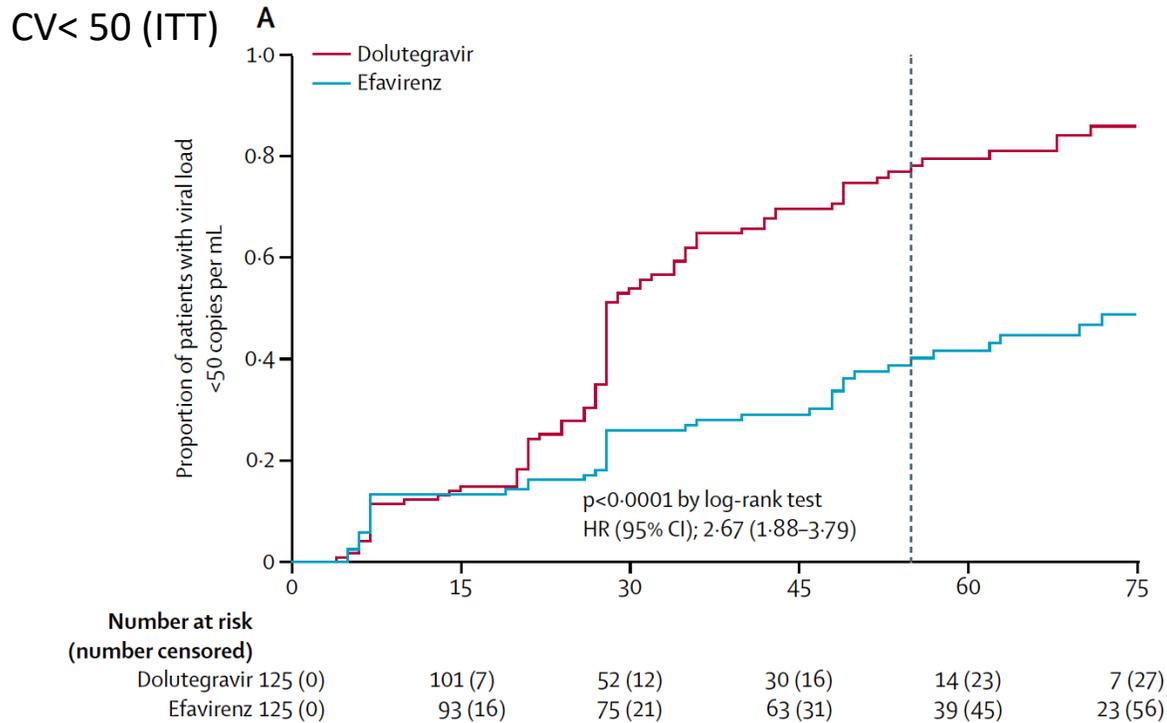
Useful if late presenter, poor viral suppression (PrEP)

Might be avoided if effective long-term viral suppression



Efficacité du DTG et RAL pendant la grossesse

Dolutegravir vs efavirenz DOLPHIN-2 (Kintu, Lancet ID 2020)



Raltegravir vs efavirenz (João, Lancet HIV 2020)

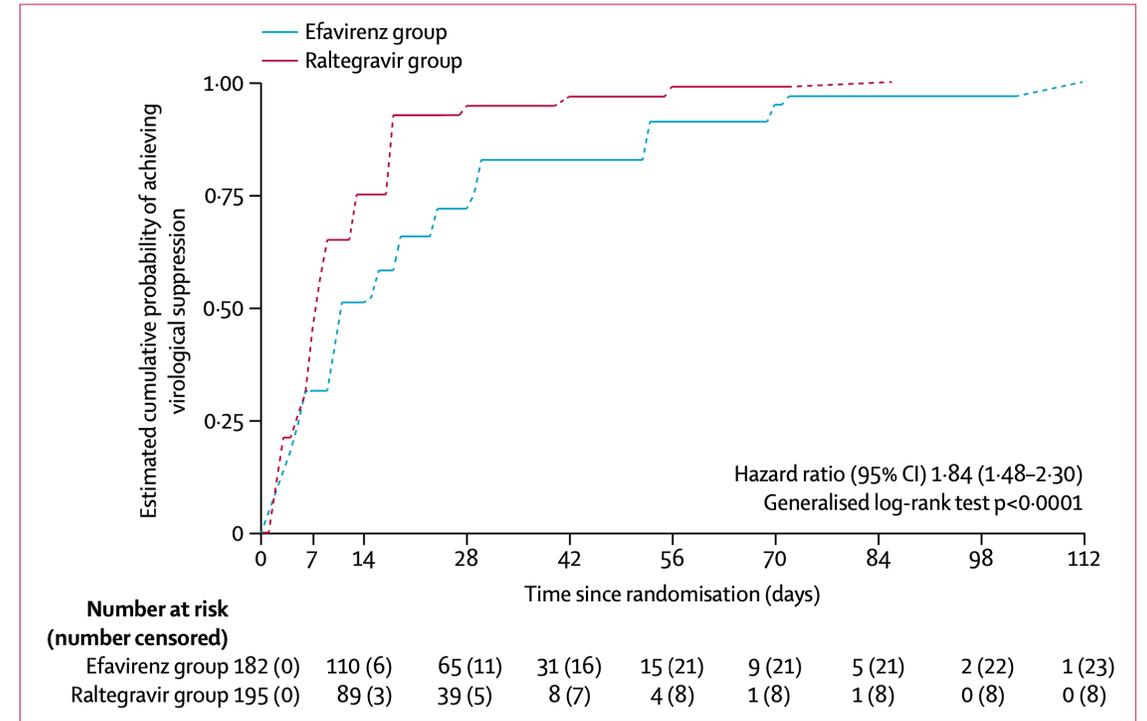
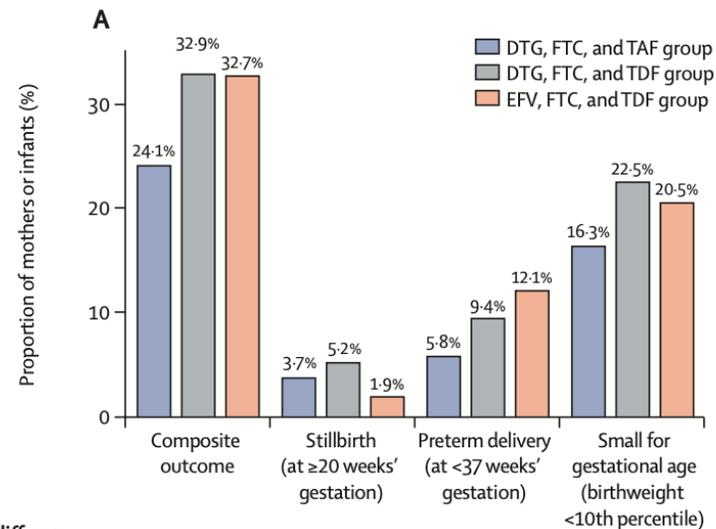


Figure 2: Estimated cumulative probability of virological suppression by time since randomisation

Efficacité et tolérance du tenofovir alafenamide fumarate (TAF)

Lockman S. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (**IMPAACT 2010/VESTED**): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. **Lancet. 2021**



Group differences (95% CI)

DTG, FTC, and TAF group vs DTG, FTC, and TDF group	-8.8%	-1.5%	-3.6%	-6.2%
DTG, FTC, and TDF group vs EFV, FTC, and TDF group	0.2%	3.3%	-2.7%	2.0%
DTG, FTC, and TAF group vs EFV, FTC, and TDF group	-8.6%	1.8%	-6.3%	-4.2%

(95% CI values are provided in parentheses below the percentages in the original image)

Contrôle virologique et switch d'un traitement en succès virologique

La poursuite de la rilpivirine chez des femmes en succès virologique était associée à un meilleur contrôle de la CV que le switch

Frangé P et al. JAC 2021

Does Changing Antiretroviral Therapy in the First Trimester of Pregnancy for Safety Concerns Have an Impact on Viral Suppression?

Violaine Peyronnet, MD,^{a,b} Josiane Warszawski, MD, PhD,^{a,c,d} Jeanne Sibude, MD, PhD,^{a,b,e} Olivia Dialla, MCS,^a Agnès Bourgeois-Moine, MD,^f Eida Bui, MD,^g Caroline Simon Toulza, MD,^h Delphine Peretti, MD,ⁱ Cécile Brunet-Cartier, MD,^j Véronique Avettand-Fenoel, MD, PhD,^k Jérôme L. Chenadec, MD, PhD,^l Albert Faye, MD, PhD,^{o,p} Roland Tubiana, MD,^m and Laurent Mandelbrot, MD,^{a,b,e}

for the ANRS EPF-French Perinatal Cohort Study

J Acquir Immune Defic Syndr • Volume 80, Number 5, April 15, 2019

Le changement de traitement en début de grossesse pour le bénéfice supposé du fœtus n'avait pas d'effet déstabilisant sur la CV

Peyronnet V et al. JAIDS 2019

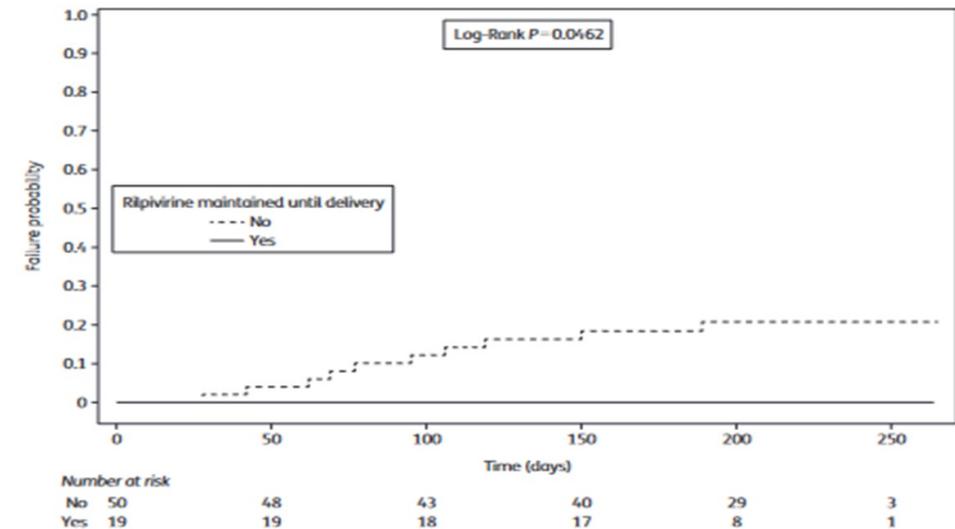


Figure 1. Comparison of the probability of viral rebound (≥ 50 copies/mL) during pregnancy in pregnant women with viral suppression (VL < 50 copies/mL) while on rilpivirine before 14 weeks of gestation between those interrupting rilpivirine during pregnancy (dashed line) and those continuing an unchanged antiretroviral regimen until delivery (solid line).

Situations cliniques

- **Femme VIH+ non traitée, ARV-naïve**
- **Femme sous traitement antirétroviral avant la grossesse**
- **Prise en charge tardive**
- **Echappement virologique au 3^e trimestre**
- **Situations particulières : Coïnfection VHB, VIH-2, VIH-1+ avec charge virale spontanément basse, Déficit immunitaire profond, cas individuels complexes !**

Patiente déjà traitée en succès virologique : faut-il changer en raison de la grossesse?

Le plus possible maintenir le traitement efficace et toléré

Mais le réévaluer

Switch envisageable dans tous les guidelines (*EACS : envisager si BIC, EVG, DOR, bithérapies ou COBI, RPV*)

Questions à poser :

- Tolérance maternelle ?
- Sécurité foétale ?
- Observance ?
- Pertinence en préconceptionnel ? Grossesse débutante ? après 8 SA ?

Prise en charge tardive : Rapport Morlat 2017

Plusieurs situations :

- Femme se sachant VIH+ mais non suivie ou ne prenant pas d'ARV
- Dépistage VIH tardif au 3e trimestre de la grossesse
- Dépistage en catastrophe à l'accouchement par test rapide (TROD)
- **A rajouter : Echappement virologique au 3e trimestre**

Traitement maternel

- 2 NUC + 1 IP/ritonavir
- Intensification
 - raltégravir ou dolutegravir ou
 - enfuvirtide injectable SC

Accouchement

- Césarienne programmée
- Perfusion d' AZT

- NVP monodose si rattrapage de dernière minute

Prophylaxie néonatale renforcée

- AZT+3TC+NVP

Antirétroviraux chez les femmes enceintes : questions d'actualité

- Place des ARV récents
- Place des switch ? Si possible préconceptionnelle, individualisée
- Conduite obstétricale assouplie chez les femmes en succès virologique
- Perspectives d'allègement thérapeutique, no-nuc (Monogest, DTG/3TC, etc) ?
- Traitement de rattrapage : alternatives à l'AZT en per-partum
- Allègement de la prophylaxie chez le NN de mère en succès virologique ?
- Conduite à tenir en cas d'allaitement...

Et après la grossesse...

- Réussir les suites de couches
- Tout réexpliquer (suivi, traitement, **contraception**, protection)
- Revoir la situation du père
- Organiser le suivi de l' enfant (dépistage ++)
- S'assurer du suivi de la mère et réadapter le traitement

Pourquoi discuter l'Allaitement maternel ?

Hors VIH, l'allaitement maternel (au Nord comme au Sud) a été associé à :

- un risque moindre de survenue d'infections ORL, respiratoires, gastroentérites, dermatite atopique, asthme du jeune enfant, obésité, diabète de type 1/2, maladie cœliaque, MICI, mort subite du nourrisson,...
- un état de santé maternel meilleur

Ip S, Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2007 - Stuebe AM, Arch Intern Med 2009 – Schwartz EB, Obstet Gynecol 2009 - Merritt MA, BMC Med 2015

▪ Dans le contexte du VIH maternel

- surmorbidity infectieuse des enfants exposés, au Sud (*Marinda E, PIDJ 2007 - Koyanagi A, PIDJ 2011 - Brahmbhatt H, JAIDS 2006 - Landes M, Plos One 2012 - Slogrove A, J Trop Pediatr 2012 - Singh HK, BMC Infect Dis 2011*) comme au Nord (*Epalza C, Pediatrics 2010 - Taron-Brocard C, CID 2014 - Adler C, Plos One 2015*)
- liée - entre autres - à une immunodéficience des nourrissons *Afran L, Clin Exp Immunol 2014*
- l'allaitement maternel pourrait partiellement compenser la surmorbidity infectieuse néonatale des enfants exposés (par les AC et facteurs immunomodulateurs qu'il contient *Goldman AS, PIDJ 1993 – Labbok MH, Nat Rev 2004*)

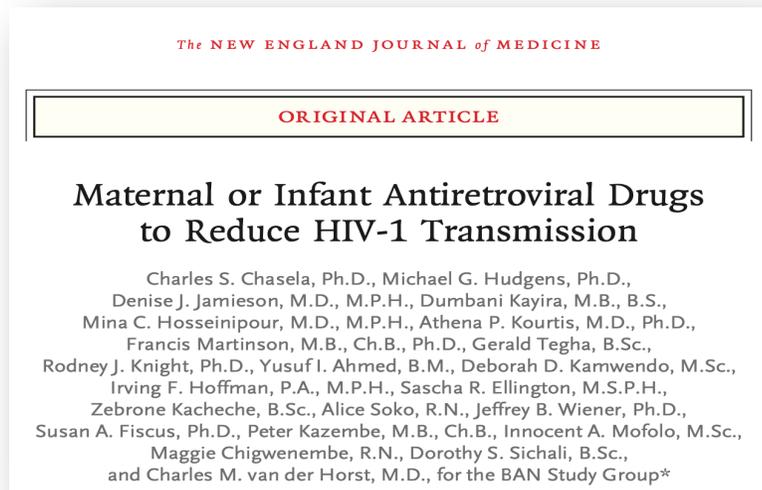
Deux modes de prévention par les Antirétroviraux (ARV) de la transmission du VIH par l'allaitement

« Allaitement dit « protégé »

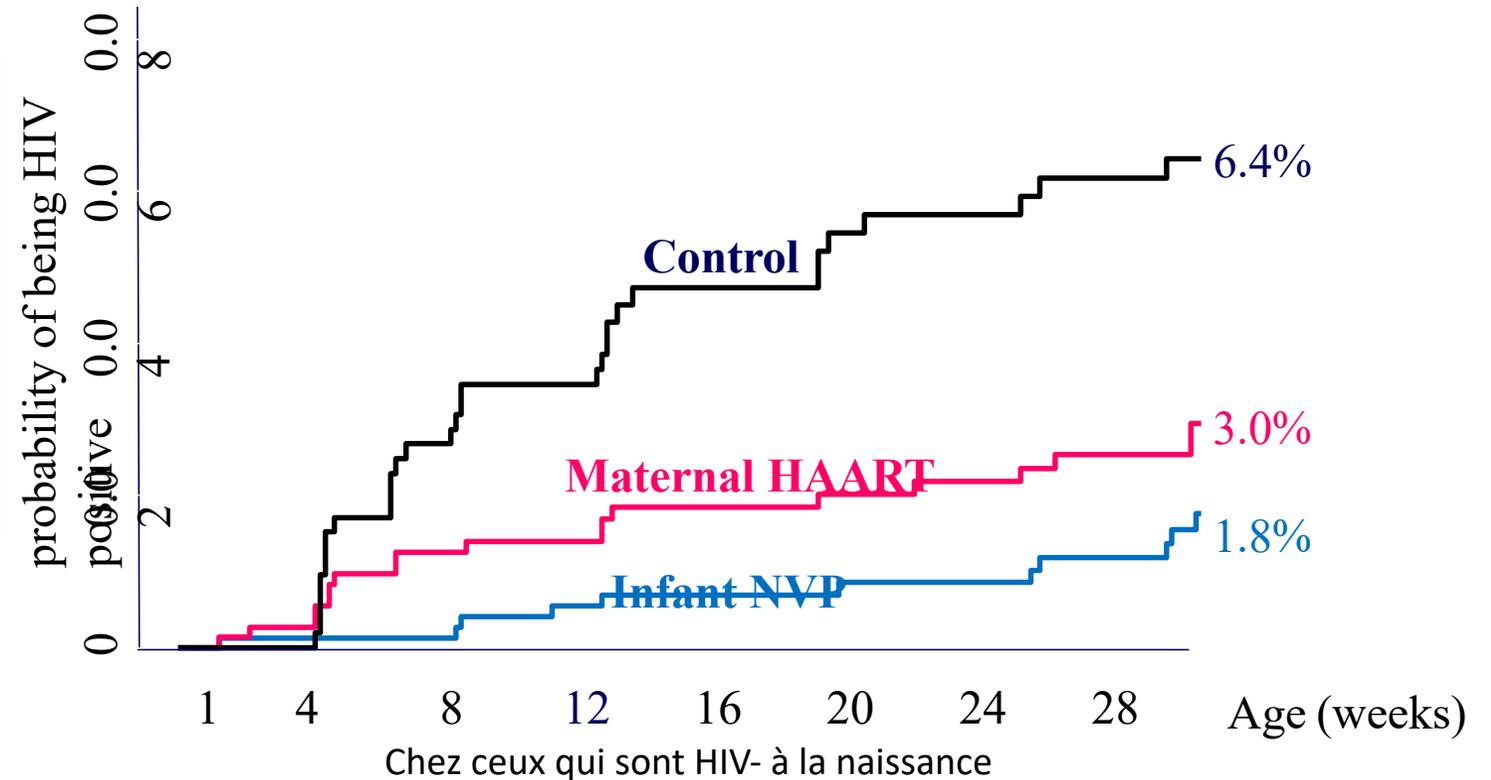
- *Traitement efficace de la mère :*
 - Pendant toute la période d'allaitement
 - Nécessite une bonne observance et une efficacité sur le contrôle de la Charge Virale
 - Bons résultats sur la réduction de la transmission par allaitement (<1%)
mais pas Zéro (Coovadia HM, *Lancet* 2012
-- Fowler MG, *JAIDS* 2014)
- *Traitement préventif de l'enfant :*
 - Pendant toute la période d'allaitement
 - Expose l'enfant (négatif à la naissance) aux toxicités des ARV
 - Bons résultats sur la réduction de la transmission *mais pas Zéro* (1.5% Nagot N, *Lancet* 2015)

Etude BAN (Malawi)

- Comparaison
 - Trithérapie chez la mère ou monothérapie chez l'enfant ou rien
 - 5% de transmission à la naissance (S2)



NEJM 362;24 June 17, 2010



Caractéristiques biologiques et épidémiologiques du VIH-1 transmis par l'allaitement maternel

Événement	Caractéristique virale et facteurs de risque
Mode d'excrétion du virus dans le lait	Cellules infectées et particules virales libres
Taux de portage dans le lait maternel (PCR)	ADN viral: >60 % ARN viral détectable en présence de TARV maternel (au moins 1 échantillon à >50 copies/ml à un moment quelconque de l'allaitement): 73% (ref 10)
Taux de transmission à l'enfant par allaitement maternel	En absence de prévention : 0,74 à 1,25 % par mois d'allaitement (ref 8) En cas de TARV maternel suppressif : 0,2 % par mois d'allaitement (ref 11) En cas de PrEP administré à l'enfant : 0,06-0,13% par mois d'allaitement (ref 14)
Facteurs de risque pour la transmission par l'allaitement maternel, en l'absence de prévention	<ul style="list-style-type: none"> - Durée d'allaitement - Sévérité de l'immunodéficience maternelle - Introduction précoce d'un aliment de sevrage (allaitement mixte) - Charge virale (ARN VIH) dans le lait et le plasma maternel - Charge provirale (ADN viral total) dans le lait - Absence d'IgM et/ou de sIgA spécifique du VIH-1 dans le lait - Absence de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du VIH-1 dans le lait - Inflammation mammaire (mastite clinique et sub-clinique, engorgement, abcès mammaire)

Enfin ... Recommandations Françaises

- Dans le contexte français : Allaitement artificiel sécurisé
- Le BB est né négatif et on veut qu'il le reste
- Risque de transmission résiduel non nul (cellules infectées et observance maternelle)
- Risque de toxicité lié au traitement (maternel ou du BB) pendant l'allaitement
- Donc la recommandation est de ne pas allaiter pour les mamans VIH + en France

Merci ...

Patricia K

- Née le 09/06/1989
- Origine RDC, en France depuis 12 ans
- Assistante administrative
- VIH découvert en 2018 à l'hôpital à l'occasion d'une grossesse G3P2), une IVG en 2014 (dépistage ?)
- Traitement à l'époque par Darunavir/r et tenofovir/emtricitabine
- CR de l'époque : ***suivi difficile et césarienne programmée en janvier 2019 car CV en fin de grossesse autour de 1000 copies/ml***
- Conjoint négatif et au courant du VIH
- Petite fille suivie et négative pour le VIH à 1 mois
- **Fin du dossier en 03/2019 : arrêt de traitement et de suivi en POST PARTUM ...**
- **Bilan avant rupture : 450 CD4 25% et CV = 152 copies/ml**

Patricia K

- Vient consulter en décembre 2020 car désir de grossesse
- N'a pris aucun ARV depuis au moins un an
- L'enfant n'a pas été suivie depuis son bilan de M1

- **Que proposez-vous ?**

Patricia K

- A: De la suivre dans son projet de grossesse et de la remettre sous traitement ARV de suite
- B : de lui faire un bilan complet avant une remise sous traitement et d'attendre le contrôle de la Charge virale sous contraception avant d'envisager une grossesse
- C : de faire dépister son enfant et son conjoint
- D: De débiter un suivi ETP pour accompagner la reprise de traitement et reparler de la rupture thérapeutique
- E : De l'envoyer en gynéco-obstétrique pour avis sur une grossesse

Patricia K

- A: de la suivre dans son projet de grossesse et de la remettre sous traitement ARV de suite
- B : de lui faire un bilan complet avant une remise sous traitement et d'attendre le contrôle de la Charge virale sous contraception avant d'envisager une grossesse
- C : de faire dépister son enfant et son conjoint
- D : de débiter un suivi ETP pour accompagner la reprise de traitement et reparler de la rupture thérapeutique
- E : De l'envoyer en gynéco-obstétrique pour avis sur une grossesse

Patricia K

- Le bilan montre une charge virale VIH1 à 13500 copies et un taux de CD4 à 225 (15%)
- Le génotype de résistance montre une mutation K65R impactant le tenofovir et la lamivudine
- Beta HCG négatifs, hb = 11.5g/l, transaminases normales
- Le mari et la petite fille sont négatifs pour le VIH
- La sérologie toxoplasmose est négative et rubéole positive, absence de coïnfection VHB, VHC et syphilis négative
- La patiente a déclaré avoir trop de comprimés à prendre et avoir des problèmes digestifs avec l'IP/r ce qui a entraîné l'arrêt du traitement en post partum
- **Quel traitement ARV et quelle contraception proposez-vous ?**

Patricia K

- A: Reprise du traitement par Daru/r et TDF/FTC
- B : Traitement par Dolutegravir/ lamivudine
- C : Raltegravir associé à etravirine ()
- D : Dolutegravir et rilpivirine ()
- E : Daru/r et lamivudine

Patricia K : ARV

- A: Reprise du traitement par Daru/r et TDF/FTC (résistance et nombre de comprimés et troubles digestifs)
- B : Traitement par Dolutegravir/lamivudine (un seul comprimé mais résistance lamivudine)
- C : Raltegravir associé à etravirine (nombre de comprimés)
- D : **Dolutegravir et rilpivirine (1 seul comprimé)**
- E : Daru/r et lamivudine (résistance lamivudine et nombre de comprimés, troubles digestifs)

- **Quel que soit le choix, envisager une contraception et prévoir un traitement en cas de grossesse...**

Patricia K

- L'équipe a choisi un traitement simple en un comprimé et tenant compte de la résistance
- rilpivirine/dolutegravir (Juluca) sans NRTI
- **Autres options possibles à discuter**

Pour la contraception

- Refus d'implant et de DIU : **Préservatif refusé également, prescription de pilule progestative « Optimizette » en attendant une cs Gynecologique**
- **Toujours vérifier les interactions des OP avec les ARV (ex : site hivdruginteractions.org de Liverpool)**

Having trouble viewing the interactions? [Click here for the Interaction Checker Lite.](#)

HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
juluca	desogestrel	<input type="checkbox"/> Check HIV/ HIV drug interactions Switch to table view Reset Checker
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade <input checked="" type="checkbox"/> Dolutegravir/Rilpivirine (DTG/RPV) ⓘ <input checked="" type="checkbox"/> Dolutegravir/Rilpivirine (DTG/RPV) ⓘ	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade <input checked="" type="checkbox"/> Desogestrel (POP) ⓘ <input type="checkbox"/> Desogestrel (COC) ⓘ <input checked="" type="checkbox"/> Desogestrel (POP) ⓘ	No Interaction Expected Dolutegravir/Rilpivirine (DTG/RPV) Desogestrel (POP) More Info ↓

CONTRACEPTIONS DISPONIBLES EN FRANCE

Oestroprogestatifs

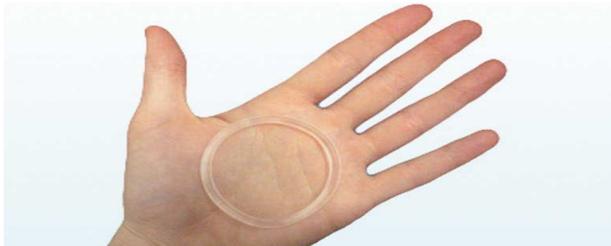
Voie orale



Patch

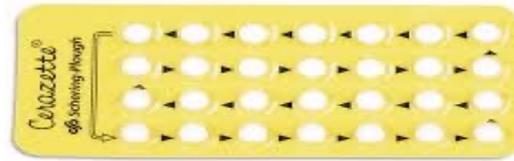


Anneau vaginal

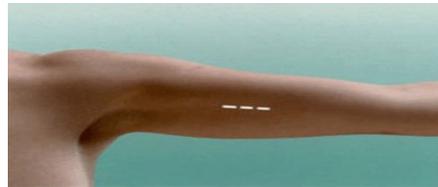


Progestatifs

Voie orale



Implant sous-cutané

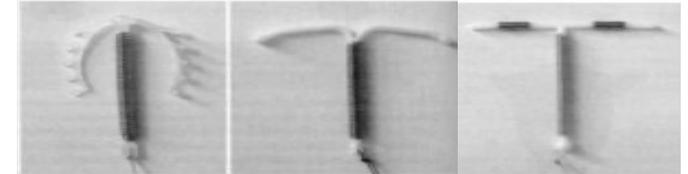


Intra-musculaire



DIU

Cuivre

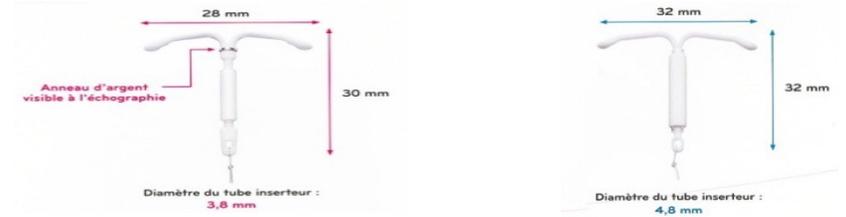


MLCu (Gynelle)

UT 380

TT 380

LNG



Méthodes barrières

Préservatifs



Stérilisations féminine ou masculine

Contraception : Dispositif intra-utérin

Contraception de choix pour les femmes VIH+ sous ARV en l'absence de CI classique

- Pas d'augmentation des complications chez les femmes VIH+ dans de grandes études en Afrique¹
- Pas d'augmentation d'excrétion VIH dans les sécrétions vaginales²

1) Sinei, Lancet 1998, Stringer, AJOG 2007

2) Richardson AIDS 1999

Les antirétroviraux et les traitements contraceptifs oraux combinés

Pas de risque interactif avec les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse

ARV	ASC Ethinyl-estradiol (EE)	ASC Progestatif
ATV	↑ 48%	↑ 110%
ATV/RTV	↓ 19%	↑ 85% (NGM)
DRV/RTV	↓ 44%	↓ 14%
LPV/RTV	↓ 42%	
DOR	↔	↔
EFV	↔	↓ 64% (NGM)
ETR	↑ 22%	↔
NVP	↓ 20%	↓ 19%
RPV	↔	↔
MVC	↔	
BIC	↔	↔
CAB	↔	↔
DTG	↔	↔
RAL	↔	↑ 14%
EVG/Co	↓ 25%	↑ 126% (NGM)

• **Antirétroviraux et oestroprogestatifs** : des interactions pharmacocinétiques qui peuvent être différentes

- au sein d'une même classe d'ARVs
- pour l'œstrogène et pour le progestatif

ATV=atazanavir, RTV=ritonavir, DRV= darunavir, LPV=lopinavir, DOR=doravirine, EFV=efavirenz, ETR= etravirine, NVP=nevirapine, RPV=rilpivirine , MVC= maraviroc, BIC= bictegravir, CAB =cabotegravir, DTG=dolutegravir RAL=raltegravir , EVG/cob = elvitegravir/cobcistat

Patricia K

- La patiente a accepté le suivi et l'éducation thérapeutique
- Elle a compris l'intérêt du contrôle du VIH avant la grossesse et les risques de transmission au conjoint tant que la charge virale est détectable
- Elle est d'accord pour le comprimé unique
- Elle est d'accord pour la pilule progestative
- **Elle sera revue à 1 mois et 3 mois avec bilans et consultation IDE plus médecin**

Patricia K

M1 reprise ARV

- Bonne tolérance des traitements
- Bonne observance
- Pas de toxicité hépatique
- CV = 400 copies/ml et CD4= 250/mm³ et 15%
- Tout est reconduit, on propose de mettre à jour les vaccinations (VHB, COVID, etc.)

CAS 1 : Patricia K M3 des traitements

- En avril 2021, la patiente ne vient pas au RV prévu et n'a pas fait son bilan
- Contactée par l'IDE elle vient faire le bilan en mai qui montre
 - 1) une CV < 20 copies/ml
 - 2) des beta HCG positifs
- **Que proposez-vous ?**

Patricia K

- A: Convoquer la patiente, faire une échographie obstétricale et un examen gynéco et organiser le suivi de grossesse
- B: Essayer de comprendre si grossesse sous pilule (interactions, oublis, arrêt ?)
- C: Discuter d'une modification ou du maintien du traitement ARV mais quelles options ? (grossesse et résistance aux nucs) : IP/r et INI ou NNRTI
- D: prévoir une surveillance rapprochée des bilans VIH et des dosages ARV
- E : re-dépister le conjoint pour le VIH

Patricia K

- A Convoquer la patiente, faire une échographie obstétricale et un examen gynéco et organiser le suivi de grossesse
- B Essayer de comprendre si grossesse sous pilule (interactions, oublis, arrêt ?)
- C Discuter d'une modification ou du maintien du traitement ARV mais quelles options ? (grossesse et résistance aux nucs) : IP/r et INI ou NNRTI
- D Prévoir une surveillance rapprochée des bilans VIH et des dosages ARV.
- E Redépister le conjoint pour le VIH ..

Patricia K

- **En fait, la patiente a eu des saignements sous pilule progestative et l'a interrompue dès le premier mois**
- **Elle ne l'a pas dit lors de la première visite de suivi (*elle n'a pas été interrogée sur la contraception !*)**
- **La grossesse a été datée à 9 SA lors de l'échographie et l'équipe a décidé de laisser le traitement en un comprimé, avec dolutegravir/rilpivirine bien toléré et efficace**
- **Elle est en cours de suivi et les échos sont rassurantes ainsi que la CV qui est contrôlée, elle doit accoucher en décembre 2021**