

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH ACTUALISATION 2015 du RAPPORT 2013

Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS



# Sommaire

<b>Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »</b> .....	<b>7</b>
<b>Participants aux commissions de travail</b> .....	<b>8</b>
<i>Commission « Traitement antirétroviral »</i> .....	<i>8</i>
<i>Commission « Désir d'enfant et grossesse »</i> .....	<i>8</i>
<i>Commission « Prise en charge des enfants et des adolescents »</i> .....	<i>9</i>
<b>Avant-propos</b> .....	<b>10</b>
<b>Méthodologie de travail et liens d'intérêts</b> .....	<b>11</b>
<b>Chapitre 4-bis - Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique</b> .....	<b>12</b>
<i>Introduction</i> .....	<i>12</i>
<b>1. Principes et règles à respecter pour maintenir le succès virologique</b> .....	<b>12</b>
1.1. Historique thérapeutique et résistance .....	13
1.2. Situations à risque d'échec virologique en cas de réduction du nombre d'ARV actifs .	13
1.3. Situations particulières .....	14
1.4. Suivi après un changement de traitement antirétroviral .....	14
<b>2. Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral</b> .....	<b>14</b>
2.1. Diminution du nombre de prises .....	15
2.2. Diminution du nombre de prises et du nombre de comprimés .....	15
2.3. Diminution du nombre de comprimés .....	15
2.4. Diminution de dose .....	16
2.5. Diminution du nombre d'antirétroviraux .....	17
2.6. Retrait du ritonavir en association avec atazanavir .....	18
2.7. Diminution du nombre de jours de traitement .....	18
<b>3. Options pour corriger et prévenir la toxicité d'un traitement antirétroviral dans les principales situations</b> .....	<b>19</b>
3.1. Toxicité rénale des antirétroviraux .....	19
3.2. Toxicité osseuse des antirétroviraux .....	22
3.3. Tolérance neuropsychique des antirétroviraux .....	23
3.4. Toxicité hépatique des antirétroviraux .....	24
3.5. Impact des ARV sur le risque cardiovasculaire, les paramètres lipidiques et la lipodystrophie .....	25
3.6. ARV et diabète ou résistance à l'insuline .....	28
<b>4. Circonstances, modalités de prévention et gestion des interactions médicamenteuses</b> .....	<b>28</b>
<b>5. Modification du traitement antirétroviral et réduction des coûts</b> .....	<b>30</b>
Stratégies de changement de traitement permettant une diminution des coûts .....	30
Stratégies à l'étude .....	30
Antirétroviraux génériques .....	31

<b>6. Tableau synoptique des principaux essais de « switch »</b> .....	<b>32</b>
<b>Annexe : tableau synoptique des antirétroviraux commercialisés en 2015</b> .....	<b>45</b>

**Chapitre 6 - Co-infections par les virus des hépatites ..... 47**

**Chapitre 9 - Désir d'enfant et grossesse ..... 48**

<b>Introduction</b> .....	<b>48</b>
<b>Désir d'enfant</b> .....	<b>48</b>
Données actuelles.....	48
Prise en charge préconceptionnelle de la femme vivant avec le VIH.....	49
Prise en charge préconceptionnelle de l'homme vivant avec le VIH.....	50
<b>Procréation naturelle</b> .....	<b>51</b>
Quelle est la place en 2015 pour d'autres mesures visant à diminuer le risque de transmission du VIH dans le couple ?.....	52
PrEP.....	52
Charge virale séminale.....	52
Rapports ciblés.....	52
Cas où les deux partenaires sont infectés par le VIH.....	53
Auto-insémination.....	53
Description de l'auto-insémination.....	53
<b>Assistance médicale à la procréation (AMP)</b> .....	<b>53</b>
Données actuelles.....	54
Modalités d'AMP.....	54
Conditions de l'AMP.....	54
État des pratiques.....	54
Options en cas d'anomalies extrêmes du sperme.....	55
Don de gamètes.....	55
En pratique : conditions d'accès à l'AMP applicables aux couples concernés par le VIH.....	55
Conditions de bonnes pratiques en AMP selon l'arrêté du 11 avril 2008.....	56
Demandes d'adoption.....	56
<b>Contraception</b> .....	<b>56</b>
Le préservatif.....	57
La contraception d'urgence.....	57
La contraception œstroprogestative.....	57
La contraception progestative par voie orale.....	57
L'implant contraceptif.....	58
La contraception injectable par médroxyprogestérone (Depo-provera®).....	58
Les dispositifs intra-utérins.....	58
La stérilisation.....	58
<b>Interruption volontaire de grossesse (IVG)</b> .....	<b>58</b>
<b>Dépistage du VIH et procréation</b> .....	<b>59</b>
Chez la femme enceinte.....	59
Chez le futur père et partenaire de la femme enceinte.....	59

Lors de l'accouchement .....	59
<b>Grossesse.....</b>	<b>59</b>
Données épidémiologiques françaises .....	60
Prévention de la transmission mère-enfant .....	60
Tolérance des ARV pendant la grossesse.....	60
Toxicité chez l'enfant.....	61
Recommandations 2015 pour la prévention de la transmission mère-enfant .....	63
Les principales situations thérapeutiques .....	65
Le choix du traitement : situations habituelles et situations particulières .....	65
Suivi du traitement antirétroviral pendant la grossesse .....	69
Prophylaxie pendant l'accouchement .....	70
Conduites obstétricales à tenir.....	70
Allaitement.....	72
Suivi de la femme dans le post-partum.....	72
<b>Prise en charge du nouveau-né .....</b>	<b>75</b>
Choix du traitement antirétroviral préventif de l'enfant .....	75
Prise en charge initiale du nouveau-né – prophylaxie des infections opportunistes – vaccinations.....	78
Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse .....	79
Aspects sociaux et réglementaires .....	80
Accompagnement des nourrissons – Relations avec les parents .....	80
<b>Chapitre 10 Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH .....</b>	<b>94</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>94</b>
<b>Généralités sur le traitement antirétroviral en pédiatrie.....</b>	<b>94</b>
Particularités du profil évolutif de l'infection de l'enfant .....	94
Limites du choix des antirétroviraux en pédiatrie.....	95
Résultats des multithérapies en pédiatrie et importance de l'évaluation à long terme.....	95
<b>Stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant et suivi .....</b>	<b>95</b>
L'initiation du traitement antirétroviral (données générales).....	95
Choix des médicaments pour le traitement initial .....	97
Le suivi du traitement et l'observance.....	100
Les complications thérapeutiques.....	100
La « simplification » thérapeutique, l'arrêt thérapeutique.....	101
La prise en charge de l'échec thérapeutique .....	101
<b>Vaccinations usuelles et prophylaxie des infections .....</b>	<b>101</b>
Vaccinations usuelles.....	101
Prophylaxie des infections bactériennes et opportunistes.....	102
Les co-infections VHB, VHC .....	102
<b>Cancers.....</b>	<b>102</b>
<b>Troubles psychologiques de l'enfant et facteurs de vulnérabilité .....</b>	<b>103</b>
Données générales .....	103

Annonce de la séropositivité VIH à l'enfant, information de l'entourage .....	103
<b><i>L'adolescent infecté par le VIH .....</i></b>	<b>104</b>
L'enfant séropositif devenu adolescent.....	104
L'observance du traitement chez l'adolescent.....	104
Sexualité et prévention.....	105
Passage des adolescents d'un service de pédiatrie vers un service d'adultes .....	105
Les adolescents infectés par voie sexuelle.....	106
<b><i>Annexes .....</i></b>	<b>109</b>
Tableau 1. Classification 1994 de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant (CDC, Centers for Disease Control).....	109
Tableau 2. Posologie et présentation des antirétroviraux chez l'enfant .....	110
<b>Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations.....</b>	<b>117</b>

# Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »

## *Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM U943, Université Paris 6
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Bruno HOEN	CHU Pointe à Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

# Participants aux commissions de travail

## Commission « Traitement antirétroviral »

### *Sous la direction de Bruno HOEN, CHU Pointe à Pitre*

Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Constance DELAUGERRE	CHU Saint Louis-Lariboisière, Paris
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
David REY	CHU Strasbourg
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes
Yazdan YAZDANPANA	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris

## Commission « Désir d'enfant et grossesse »

### *Sous la direction du Pr Laurent MANDELBROT, CHU Louis Mourier, Colombes*

Alain BERREBI	CHU Toulouse
Stéphane BLANCHE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Valérie BOYER	AIDES, Paris
Louis BUJAN	CHU Toulouse
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Philippe FAUCHER	CHU Trousseau, Paris
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Marialuisa PARTISANI	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Corinne TAERON	ARCAT, Paris
Roland TUBIANA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Josiane WARSZAWSKI	INSERM U1022, Kremlin-Bicêtre

**Audition :** Jean-Marc TRELUYER, *CHU Cochin, Paris*

## **Commission « Prise en charge des enfants et des adolescents »**

### ***Sous la direction du Pr Albert FAYE, CHU Robert Debré, Paris***

Stéphane BLANCHE                      CHU Necker-Enfants malades, Paris

Catherine DOLLFUS                      CHU Trousseau, Paris

Pierre FRANGE                              CHU Necker-Enfants malades, Paris

Isabelle FUNCK-BRENTANO              CHU Necker-Enfants malades, Paris

Fabrice MONPOUX                        CHU Nice

Georges POINT                            TRT-5, Dessine moi un mouton, Paris

Isabelle THURET                            CHU La Timone, Marseille

Joëlle TRICOIRE                            CHU Toulouse CHU Toulouse

Nadine TROCMÉ                            CHU Trousseau, Paris

**Audition :** Deborah HIRT, *CHU Cochin, Paris*

# Avant-propos

La lettre de mission adressée en février 2013 aux membres du groupe d'experts prévoyait que celui-ci puisse actualiser certaines recommandations au-delà de la remise du rapport 2013<sup>1</sup> si l'actualité scientifique le commandait.

Ce fut le cas en 2014 avec une actualisation des chapitres « Traitement antirétroviral de l'infection à VIH1 chez l'adulte » (principalement les paragraphes concernant le traitement de première ligne) et « Co-infections par les virus des hépatites »<sup>2</sup>.

Les actualisations de cette année 2015, sollicitées conjointement en février par le directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et par le Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS), se déclinent ainsi :

- des recommandations relatives à la prophylaxie pré-exposition (PrEP) remises à la Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes puis rendues publiques début octobre. Celles-ci font l'objet d'une publication autonome<sup>3</sup> ;
- la création d'un nouveau chapitre intitulé « Optimisation du traitement antirétroviral en situation de succès virologique » (situation communément appelée « switch ») qui se substitue au paragraphe « Optimisation du traitement antirétroviral en cas de succès virologique » du chapitre « Traitement antirétroviral de l'infection à VIH1 chez l'adulte ». Ce développement s'est imposé car il nous est apparu nécessaire de rationaliser les pratiques de changement d'un traitement antirétroviral efficace qui s'avèrent de plus en plus fréquentes, souvent hétérogènes, ne prenant pas toujours en compte le risque d'échappement virologique et souvent motivées par des objectifs non explorés par les essais thérapeutiques. De plus, les switch sont parfois effectués en négligeant les autres dispositions pouvant contribuer à l'amélioration des effets indésirables que l'on cherche à diminuer qu'il nous est donc apparu utile de rappeler ;
- une courte mise au point concernant la « co-infection par le virus de l'hépatite C » pour laquelle les recommandations concernant les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) font désormais partie de celles édictées par l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF)<sup>4</sup> ;
- une actualisation des recommandations relatives à la « prise en charge de l'enfant et de l'adolescent », au « désir d'enfant » et à la « grossesse », au sujet desquelles nous nous étions engagées l'an dernier afin d'envisager dans ces contextes la notion de traitement antirétroviral universel et de tenir compte de la mise à disposition de nouvelles molécules antirétrovirales. Les nouveautés de 2015 sont surlignées au sein des textes dont la matrice initiale est celle du rapport publié en 2013.

La mise en page de cette actualisation puis sa mise en ligne doivent beaucoup à M. Julien Bressy, chargé de communication au CNS. Qu'il en soit très vivement remercié.

J'espère que ces nouvelles recommandations contribueront à maintenir en France une prise en charge des PVVIH adaptée aux progrès scientifiques et accessible au plus grand nombre. Je remercie chaleureusement les membres du groupe et des commissions de travail ainsi que les personnes auditionnées; leur travail et leur réactivité permettent l'élaboration de recommandations exhaustives dans des délais souvent contraints. Merci également au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS, et au Pr Patrick Yeni, Président du CNS, pour leur soutien et le renouvellement de leur confiance.

**Professeur Philippe Morlat**

---

<sup>1</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. La documentation Française, Paris 2013, 476 p.  
[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)

<sup>2</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: actualisation 2014 du rapport 2013.  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih\\_actualisations2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih_actualisations2014.pdf)

<sup>3</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Actualisation 2015. Prophylaxie pré-exposition. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.  
[http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/experts-vih\\_prep2015.pdf](http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/experts-vih_prep2015.pdf)

<sup>4</sup> Recommandations AFEF sur les hépatites virales C. Juin 2015.  
[http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/news/News/2015/20150527-184857-777/src/news\\_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20H%C3%A9patite%20C%20Juin%202015.pdf](http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/news/News/2015/20150527-184857-777/src/news_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20H%C3%A9patite%20C%20Juin%202015.pdf)

# Méthodologie de travail et liens d'intérêts

Nos modalités de travail suivent les lignes directrices mentionnées dans la charte de l'expertise sanitaire du 21 mai 2013 (décret n°2013-413 du 21 mai 2013) et sont détaillées en annexe.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

- **Degré de force des recommandations**

**A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

**B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

**C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

- **Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations**

**I** = Au moins 1 essai clinique randomisé; méta-analyses d'essais randomisés.

**II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

**III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Ces actualisations 2015 ont été établies dans le respect des principes de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire et des produits de santé, notamment ceux concernant les dispositions relatives aux liens d'intérêts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) actualisées de l'ensemble des membres ont été adressées au Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS) à visée d'archivage et de mise en ligne de leur partie publique ([www.cns.sante.fr](http://www.cns.sante.fr)). De plus les avantages en nature perçus par les membres du groupe sont accessibles sur le site <https://www.transparence.sante.gouv.fr>.

# Chapitre 4-bis

## Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique

### Introduction

Une fois obtenu le succès virologique ( $CV < 50$  copies/ml), que ce soit après une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement antirétroviral peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables.

D'une manière générale, il s'agit d'individualiser le traitement pour gagner en tolérance et/ou simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immunovirologique.

Plus particulièrement, il peut s'agir de :

- améliorer la qualité de vie du patient, par exemple en réduisant le nombre de prises et/ou du nombre d'unités de prises,
- corriger ou prévenir des effets indésirables, notamment sur le plan cardiovasculaire et métabolique, rénal, ou osseux,
- corriger ou prévenir des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'introduction d'un nouveau médicament.

Dans ces différentes situations, cela peut être l'occasion de prendre en compte le coût des ARV pour essayer de réduire le coût du traitement.

La plupart des essais thérapeutiques de "switch" ont été réalisés chez des patients en succès virologique dans une perspective de simplification ou d'amélioration de tolérance. Or, le changement d'un traitement antirétroviral efficace est devenu une pratique de plus en plus fréquente, souvent dans des circonstances non explorées par ces essais thérapeutiques.

Le groupe d'experts a choisi d'approfondir cette question pour proposer aux prescripteurs des orientations destinées à les aider dans ces différentes situations.

Ce chapitre, complètement remanié, comporte les paragraphes suivants :

- Principes et règles à respecter pour maintenir le succès virologique
- Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral
- Options pour corriger ou prévenir la toxicité d'un traitement antirétroviral
- Circonstances, modalités de prévention et gestion des interactions médicamenteuses
- Modification du traitement antirétroviral et réduction des coûts
- Tableau synoptique des principaux essais randomisés de « switch »
- Points forts et recommandations pour la pratique

Il ne sera pas abordé dans ce chapitre la question de la gestion du traitement antirétroviral au cours ou en vue d'une grossesse, qui est traitée dans le chapitre 10.

### 1. Principes et règles à respecter pour maintenir le succès virologique

Avant de réaliser un changement de traitement antirétroviral, il convient de passer en revue systématiquement les points ci-après (de 1.1. à 1.3).

Une fois la modification de traitement antirétroviral réalisée, il faut prévoir un suivi clinico-biologique renforcé du patient, détaillé en 1.4.

## **1.1. Historique thérapeutique et résistance**

### **1.1.1. Historique thérapeutique**

La notion d'échec virologique antérieur, même sans documentation de résistance, doit être prise en compte, tout particulièrement en cas d'antécédent d'échec avec des médicaments vis-à-vis desquels le VIH-1 a une barrière génétique à la résistance faible (INNTI et raltégravir/elvitégravir). De la même façon, la possibilité de résistance aux INTI doit être envisagée chez des patients ayant été exposés à des INTI en mono et bithérapie, avant l'ère des trithérapies. Il convient également de prendre en compte les antécédents d'intolérance et d'allergie observés sous des traitements antirétroviraux prescrits antérieurement.

### **1.1.2. Tests génotypiques de résistance sur l'ARN-VIH plasmatique**

Tous les tests génotypiques réalisés antérieurement doivent être ré-analysés avec les algorithmes de résistance les plus récents. Il convient ensuite d'évaluer le risque de résistance en prenant en compte l'ensemble des mutations observées sur tous les tests de résistance génotypiques (notion de "génotype cumulé") [AIII]. En particulier, la présence d'une mutation M184V/I isolée sur un génotype cumulé est fréquente. Le switch pour une association conservant 3TC ou FTC avec un 3<sup>ème</sup> agent pour lequel le VIH-1 a une barrière génétique faible (RPV, NVP, EVG/c, RAL) doit se faire avec prudence et exige une surveillance rapprochée biologique pour identifier précocement un possible échec virologique [BIII]. Aucune information n'existe pour le DTG dans cette situation.

### **1.1.3. Tests génotypiques de résistance sur l'ADN-VIH dans les PBMC**

La réalisation de tests génotypiques de résistance sur l'ADN-VIH des PBMC est possible en 2<sup>ème</sup> intention, notamment en l'absence de données historiques sur l'ARN viral plasmatique. Ces tests permettent de déterminer le sous-type viral et de détecter certains polymorphismes d'intérêt susceptibles d'avoir un impact sur la réponse virologique (position E138 sur la transcriptase pour la rilpivirine en particulier). Du fait de la circulation continue des lymphocytes infectés, un génotypage ponctuel peut ne pas détecter l'ensemble des mutations qui auraient pu être détectées lors de tests itératifs effectués dans le plasma au cours des échecs virologiques.

L'intérêt d'un test isolé de génotypage dans l'ADN-VIH intracellulaire n'a pas été démontré à ce jour dans des études prospectives. Ce test peut être difficile à réaliser en cas de charge ADN-VIH basse ; de même, un biais est possible en présence de virus défectifs (1). Cependant, la valeur prédictive positive de mutations de résistance détectées dans l'ADN-VIH est bonne; la valeur prédictive négative, en l'absence de mutations de résistance détectées semble en revanche plus faible (Boukli N, IHDRW 2015, Abs. 4 ; Lambert-Niclot S, IHDRW 2015, Abs. 22 ; Ferré V, IHDRW 2015, Abs. 16). L'absence de mutations sur le génotype de résistance effectué sur l'ADN-VIH doit donc être interprétée avec prudence ; l'histoire thérapeutique du patient doit systématiquement être prise en compte et peut permettre de suspecter la présence de mutations de résistance non objectivées par les tests virologiques.

## **1.2. Situations à risque d'échec virologique en cas de réduction du nombre d'ARV actifs**

Lorsqu'on cherche à réduire le nombre d'ARV actifs (trithérapie comportant de la 3TC/FTC en présence d'une mutation M184V/I, passage à une bithérapie, passage à une monothérapie d'IP) les points suivants doivent être pris en considération, pour minimaliser le risque d'échec virologique.

### **1.2.1. Durée de traitement préalable**

Compte tenu des cinétiques de décroissance de l'ARN-VIH plasmatique résiduel (2), et de l'ADN-VIH intracellulaire (3) sous traitement antirétroviral, une diminution du nombre d'ARV actifs ne devrait pas être réalisée au cours des 24 premiers mois d'un traitement initié en phase chronique. Un risque majoré d'échec virologique après réduction d'une trithérapie par une monothérapie d'inhibiteur de la protéase a été observé lorsque la durée de la trithérapie préalable était inférieure à 24 mois (4).

Chez les patients ayant initié un traitement au moment de la primo-infection, une diminution du nombre d'ARV actifs n'est pas souhaitable en raison du risque de reconstitution du réservoir viral, et donc de perte possible du bénéfice du traitement précoce (3).

### **1.2.2. Virémie transitoire (blip) ou charge virale <50 copies/ml avec signal détectable**

La survenue de blips au cours des 12 mois précédents, de même qu'une charge virale non strictement indétectable (signal PCR détectable) pourraient être associées à un risque accru de survenue d'échec virologique (5,6).

### 1.2.3. Charge virale ADN-VIH élevée

Si une réduction du nombre d'ARV actifs est envisagée, la quantification de l'ADN-VIH dans les PBMC peut être un outil d'aide à la décision.

Une charge virale cellulaire élevée dans les PBMC ( $> 3 \log$  copies/ $10^6$  PBMC) sous traitement antirétroviral est :

- prédictive de l'échec virologique en cas de monothérapie d'inhibiteur de protéase (5),
- associée à la détection de virus dans le liquide séminal de patients ayant une charge virale plasmatique contrôlée virologique (7)
- corrélée au niveau de la virémie résiduelle sous traitement (8).

Un nadir de lymphocytes CD4 bas ( $< 200/\text{mm}^3$ ) est associé à un réservoir ADN-VIH plus important (5).

## 1.3. Situations particulières

### 1.3.1. Compartiments anatomiques

Certaines modifications de traitement peuvent conduire à interrompre un médicament ayant une bonne diffusion dans certains compartiments anatomiques (en particulier cérébral).

Il semble prudent de ne pas recommander certaines simplifications, comme les monothérapies d'IP/r chez des patients avec antécédent d'encéphalite VIH (9).

La diffusion des ARV dans les compartiments génitaux varie en fonction du sexe et de la classe médicamenteuse mais en l'état actuel des connaissances on ne peut corréliser ces différences avec une excrétion virale et donc un risque différent de transmission sexuelle en cas de réduction du nombre d'ARV actifs (ou de stratégie de traitement intermittent ou de traitement à dose réduite) (10). La mise en place d'études évaluant l'impact de l'allègement d'un traitement antirétroviral sur la réplication virale dans les compartiments génitaux est donc recommandée.

### 1.3.2. Co-infection VIH et VHB

Chez un patient ayant une infection chronique par le VHB (présence de l'AgHbs, voire présence isolée d'AchBc), il est recommandé de ne pas arrêter un ARV ayant aussi une activité antivirale sur le VHB (TDF, FTC ou 3TC), ou alors d'utiliser l'entécavir, mais cette décision devra prendre en compte le risque préalable de mutation YMDD sur le VHB (identifiée ou non) chez des patients pré-exposés à la lamivudine.

***Le groupe d'experts recommande que les décisions relatives aux modifications de traitement dans les situations complexes, où de nombreux paramètres doivent être pris en compte, soient prises au cours de réunions de concertation pluridisciplinaires [AIII].***

## 1.4. Suivi après un changement de traitement antirétroviral

Un contrôle systématique de la charge virale ARN-VIH plasmatique doit être réalisé à M1 et M3 après une modification thérapeutique pour s'assurer du maintien du succès virologique [BIII]. En cas de rebond de la réplication virale, un test génotypique de résistance doit être effectué avant la reprise du traitement précédent.

La tolérance clinique et biologique (créatinine, bilan hépatique) du nouveau traitement doit également être contrôlée à M1.

Après M3, si l'efficacité et la tolérance sont confirmées, le calendrier de surveillance semestrielle peut être repris.

## 2. Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral

La simplification du traitement antirétroviral doit être discutée avec le patient. En fonction de son histoire thérapeutique, de son mode de vie et de la façon dont il conçoit la simplification, plusieurs stratégies peuvent être proposées, certaines étant encore en cours d'évaluation.

## 2.1. Diminution du nombre de prises

### **IP/r en 2 prises vers IP/r 1 prise**

Le darunavir/r et l'atazanavir/r ont par rapport aux IP/r plus anciens une plus grande simplicité de prise (une par jour, moindre dose de ritonavir) et une meilleure tolérance digestive. Il est donc facile de substituer un IP/r en bi-prise par darunavir/r ou atazanavir/r. Rappelons cependant qu'en cas de virus avec mutations de résistance dans la protéase, le darunavir associé au ritonavir doit être prescrit à la dose de 600/100mg deux fois par jour. Les formes combinées dans lesquelles l'IP est associé au cobicistat, permettront de diminuer encore le nombre de comprimés. Les IP ayant une barrière génétique élevée, cette stratégie de mono-prise d'IP peut être proposée pour les patients qui ont des difficultés d'adhésion au traitement. Rappelons qu'une des contraintes de ce traitement est la prise avec un repas. Il existe des limites à la prescription au long cours des IP/r qui doit prendre en compte le profil lipidique du patient (11). Par ailleurs, les patients qui ont des concentrations plasmatiques élevées d'atazanavir ont plus de risque de développer une lithiase rénale (12) et biliaire (13).

## 2.2. Diminution du nombre de prises et du nombre de comprimés

Le développement des formes combinées associant plusieurs antirétroviraux administrés en une prise par jour permet de simplifier le traitement qui peut être pris en un seul comprimé par jour. A ce jour sont disponibles les associations fixes EFV/TDF/FTC, RPV/TDF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, et DTG/ABC/3TC qui est la seule forme combinée sans ténofovir. Le switch vers une forme combinée avec abacavir nécessite d'avoir vérifié l'absence de l'allèle HLA-B\*5701. Il convient également de ne pas interrompre un traitement efficace sur le VHB (ténofovir) chez les personnes co-infectées par le VHB.

### **Switch de RAL+TDF/FTC vers EVG/c/TDF/FTC forme combinée**

On dispose d'une seule étude, dans laquelle 48 patients en succès virologique sous raltégravir en 2 prises par jour en association avec TDF/FTC depuis une médiane de 34 mois ont reçu EVG/c/TDF/FTC en une prise par jour. A 48 semaines, tous les sujets sont restés en succès immunovirologique, et leur débit de filtration glomérulaire est restée stable (14). Aucun effet indésirable de grade 3/4 n'a été observé et la tolérance du nouveau traitement a été bonne. Le cobicistat pose cependant comme le ritonavir le problème de la gestion des interactions médicamenteuses avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4.

## 2.3. Diminution du nombre de comprimés

### **Remplacement de IP/r+TDF/FTC par EVG/c/TDF/FTC**

L'essai randomisé ouvert STRATEGY-PI a comparé sur 48 semaines chez 433 patients, en succès virologique sous un traitement associant ténofovirDF/emtricitabine + 1 IP/r (40% atazanavir, 40% darunavir, 17% lopinavir), le remplacement de l'IP/r par EVG/c/TDF/FTC en 1 comprimé par jour au maintien du traitement en cours avec IP/r. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure au maintien de l'IP/r sur le plan virologique. Aucune résistance aux INI n'a été observée chez les 2 patients en échec virologique sous elvitégravir à S48. La tolérance clinique et biologique a été comparable dans les 2 bras (15).

### **Remplacement de INNTI + 2 INTI par EVG/c/TDF/FTC**

L'essai randomisé ouvert STRATEGY-NNRTI a comparé sur 48 semaines chez 434 patients en succès virologique sous un traitement associant ténofovirDF/emtricitabine + 1 INNTI (éfavirenz 78%, névirapine 17%) le remplacement de l'INNTI par EVG/c/TDF/FTC en 1 comprimé par jour au maintien du traitement en cours avec INNTI. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure au maintien de l'INNTI sur le plan virologique. Aucune résistance aux INI n'a été observée chez les 2 patients en échec virologique sous elvitégravir à S48. La tolérance clinique et biologique a été comparable dans les 2 bras et une amélioration des symptômes neuropsychiques a été rapportée par les patients randomisés dans le bras elvitégravir/c (16).

### **Remplacement d'une trithérapie efficace par ABC/3TV/DTG**

Un essai randomisé, encore en cours, compare la poursuite d'une trithérapie [2 INTI + un 3<sup>ème</sup> agent qui peut être INNTI (31%), IP/r (42%) ou INI (26%)] au remplacement de ce traitement par ABC/3TC/DTG en un comprimé quotidien chez 551 patients en succès virologique. Les résultats à

S24 ont montré la non-infériorité du switch, l'absence d'échec virologique dans les 2 bras, une amélioration significative de la satisfaction vis-à-vis du traitement chez les patients sous ABC/3TC/DTG mais plus d'effets indésirables dans le bras ABC/3TC/DTG, avec 10 arrêts de traitement pour effets indésirables dans ce bras (contre 0 dans le bras "poursuite du traitement antérieur") (B. Trottier, ICAAC 2015, abstract 120).

#### **Remplacement de IP/r+TDF/FTC par RPV/TDF/FTC**

Le remplacement de l'IP/r par la rilpivirine a été évalué dans un essai randomisé ouvert de non-infériorité chez 476 patients en succès virologique depuis plus de 6 mois sous une 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne d'une trithérapie associant 2 INTI et un IP/r. Les patients du bras intervention recevaient l'association fixe rilpivirine/ténofovirDF/emtricitabine en un comprimé par jour, les patients du bras témoin poursuivaient leur traitement en cours au moment de l'inclusion. La non-infériorité a été démontrée à 24 semaines : succès virologique chez 93,7% et 89,9% des patients des groupes intervention et témoin, respectivement. Les patients du bras témoin ont reçu l'association fixe rilpivirine/ténofovirDF/emtricitabine à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine. A S48, 4/7 patients en échec virologique présentaient des virus avec mutations de résistance aux INTI et INNTI. Le cholestérol total, le LDL et les triglycérides s'améliorent significativement après changement pour rilpivirine/ténofovirDF/emtricitabine (17).

Dans une étude observationnelle où 508 patients ont débuté RPV/TDF/FTC pour simplifier un traitement antirétroviral efficace en cours, 31 patients ont arrêté RPV/TDF/FTC pour des raisons de tolérance ou d'échec virologique. Le traitement antérieur n'était pas associé à l'échec, mais aucun échec n'est survenu chez des personnes qui étaient sous éfavirenz ou raltegravir avant le changement de traitement. Ce traitement simplifié a permis d'améliorer le profil lipidique, en particulier chez les personnes préalablement sous IP/r (18).

La simplification vers l'association RPV/TDF/FTC a l'avantage d'être mieux tolérée, d'avoir un prix proche de celui de l'association à dose fixe EFV/TDF/FTC et un coût moindre que celles à base d'inhibiteur de l'intégrase.

Avant changement d'un traitement vers RPV, il convient d'analyser les données de résistance génotypique disponibles, en tenant compte des informations suivantes :

- En cas de mutation K103N isolée, un changement pour une association de TDF/FTC avec RPV n'est en général pas à risque d'échec thérapeutique (17).
- Il convient de rechercher systématiquement un polymorphisme sur le codon 138 (mutations E138A/G/K/Q/E), susceptible de diminuer la réponse à la RPV, par l'analyse des génotypes disponibles sur l'ARN-VIH plasmatique (avec réinterprétation à l'aide des algorithmes les plus récents) ou à défaut en prescrivant un génotype sur l'ADN-VIH intracellulaire.

## **2.4. Diminution de dose**

### **Trithérapie INNTI/INTI**

L'essai ENCORE1, réalisé chez des patients naïfs de traitement, a montré que l'efficacité d'une dose d'éfavirenz de 400 mg associée à ténofovir/emtricitabine était non inférieure à celle d'une dose de 600 mg, avec une diminution des effets indésirables (19;20). La diminution de la dose d'éfavirenz est théoriquement possible (en l'absence d'association avec un médicament inducteur enzymatique, comme la rifampicine) chez des patients qui auraient des effets indésirables imputables à cet ARV, avec la contrainte de passer à 2 comprimés d'éfavirenz à 200 mg/j à associer au comprimé des 2 INTI combinés.

### **Trithérapie de type IP/r+INTI**

La réduction de dose de darunavir/r de la dose standard de 800/100 mg/j à 600/100 mg/j chez des patients en succès virologique a été évaluée dans un essai randomisé de maintien vs réduction de dose chez 100 patients. Cinq échecs (dont 3 virologiques) vs 3 (dont 2 virologiques) ont été observés dans les bras 600 mg et 800 mg respectivement. Une étude pharmacocinétique a été réalisée chez 15 patients de chaque bras, sans montrer de différence significative en termes d'AUC et de Cmin (21).

L'essai en cours ANRS Darulight, ouvert non comparatif, a pour objectif d'évaluer chez des personnes ayant une charge virale indétectable sous trithérapie comprenant darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg) + 2 INTI, la possibilité de réduire la dose de darunavir à 400 mg/j en maintenant la charge virale < 50 copies/ml.

Il a été récemment montré dans un essai randomisé réalisé en Thaïlande comparant ATV/r aux doses de 200/100 mg/j et 300/100 mg/j chez 559 patients en succès virologique sous une trithérapie

avec IP/r (lopinavir/r dans 85% des cas) que la dose de 200/100 mg/j était à S48 non-inférieure sur le plan virologique à la dose 300/100 mg/j et conduisait à moins d'arrêts de traitement (Bunupuradah T, IAS 2015, abstract TUAB0101). Ces données méritent d'être confirmées sur le long terme et dans d'autres contextes.

A ce jour, **aucune stratégie de diminution de dose d'IP/r ne peut être recommandée, surtout en l'absence de suivi thérapeutique pharmacologique** permettant de s'assurer d'un niveau d'exposition suffisant.

## 2.5. Diminution du nombre d'antirétroviraux

### 2.5.1. Passage à une bithérapie

*Avec 1 IP/r et 1 INTI*

Ce type d'association a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques récemment terminés ou en cours.

Dans l'essai randomisé ouvert OLE, 250 patients en succès virologique sous une association lopinavir/r + 2 INTI ont été randomisés pour poursuivre leur trithérapie (n=127) ou passer à la bithérapie lopinavir/r + lamivudine (n=123). A 48 semaines en analyse en intention de traiter, l'indéteçtabilité de la charge virale plasmatique était maintenue chez 86,6% et 87,8% des patients respectivement, démontrant la non-infériorité du switch vers la bithérapie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de traitement en termes d'effets indésirables (22). **Cette stratégie peut donc être proposée.**

Dans l'essai pilote AtLaS qui a évalué le switch par atazanavir/r 300 mg/100 mg + lamivudine chez 40 patients en succès virologique sous une trithérapie associant atazanavir/r+lamivudine+1 INTI, 9 patients étaient en échec de la stratégie à 144 semaines, dont 2 avec échec virologique sans résistance. Si cette stratégie a permis une amélioration de la filtration glomérulaire, de la densité minérale osseuse et une diminution de la graisse tronculaire, 7 patients ont eu des lithiases rénales possiblement liées à l'atazanavir (23). Dans l'essai randomisé ouvert SALT, 286 patients en succès virologique sous une trithérapie conventionnelle avec 2 INTI ont été randomisés pour poursuivre leur trithérapie (n=143) ou passer à la bithérapie atazanavir/r + lamivudine (n=143). A 48 semaines en analyse per-protocole, l'indéteçtabilité de la charge virale plasmatique était maintenue chez 78% et 84% des patients respectivement, démontrant la non-infériorité du switch vers la bithérapie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de traitement en termes d'effets indésirables (24). **Cette stratégie peut donc être proposée.**

L'essai DUAL qui évalue la bithérapie darunavir/r + lamivudine vs trithérapie a débuté (ClinicalTrial.gov 02159599). **Il n'y a pas de recommandation possible pour le moment sur cette stratégie.**

*Association Dolutégravir/lamivudine*

L'essai ANRS Lamidol, en cours, a pour objectif d'étudier le maintien de l'efficacité et la tolérance de la bithérapie dolutégravir/lamivudine. **Dans l'attente des résultats de l'essai, cette stratégie ne peut être recommandée.**

*Bithérapie sans INTI*

- *Association raltégravir + maraviroc*

L'essai ANRS ROCnRAL a évalué l'efficacité de l'association raltégravir 2 x 400 mg/j + maraviroc 2 x 300 mg/j chez 44 patients ayant une charge virale < 50 copies/ml (virus de tropisme R5) sous trithérapie comportant 2 INTI, et présentant une lipodystrophie. L'étude a été interrompue après la survenue de 5 échecs virologiques, avec sélection de mutations de résistance sur l'intégrase dans 3 cas, changement de tropisme (passage R5 à X4) dans un cas et 2 effets indésirables graves (25). **Cette association ne peut donc pas être recommandée.**

- *Association IP/r + raltégravir*

L'association du raltégravir à l'atazanavir, avec ou sans ritonavir, a été évaluée dans quelques études pilotes. L'atazanavir augmente les concentrations de raltegravir puisqu'il est un inhibiteur de l'UGT 1A1, voie métabolique du raltegravir. Une étude pilote menée chez 25 patients a évalué cette association (raltégravir 400 mg x 2 + atazanavir 300 mg x 2/j pendant 4 semaines puis raltégravir 800 mg + atazanavir/r 300/100 mg 1 fois/j) chez des patients pré-traités en succès virologique. Le traitement a été virologiquement efficace chez tous les patients (26). Ce traitement présente toutefois l'inconvénient de nécessiter une administration bi-quotidienne et d'être plus onéreux

L'association raltegravir + IP/r (darunavir/r ou lopinavir/r), en relais d'un traitement virologiquement efficace a été non inférieure au maintien du traitement en cours à S48 dans deux essais pilotes (KITE et SPARE) impliquant une soixantaine de patients chacun (27;28). **Compte tenu du nombre limité de patients évalués, cette stratégie ne peut être recommandée. Elle peut toutefois être considérée dans des situations particulières telle la nécessité absolue d'arrêt de tout INTI (exemple : insuffisance rénale et HLA B\*5701 positif).**

- *Associations INI + INNTI*

Le changement d'une trithérapie en succès pour l'association raltégravir + névirapine n'a été évalué que chez un petit nombre de patients dans des études non comparatives (29) et ne peut donc pas être recommandée.

L'essai ANRS ETRAL évalue l'association raltégravir + étravirine. De même l'association dolutégravir + rilpivirine est en cours d'investigation dans plusieurs essais.

Dans l'essai de phase IIb LATTE, ayant inclus 243 patients en succès thérapeutique, le switch vers l'association cabotegravir + rilpivirine s'est avérée non inférieure à S96 à la poursuite d'un traitement associant 2 INTI + éfavirenz (30).

**Tant que les résultats de ces essais ne sont pas connus, aucune recommandation ne peut être émise.**

### **2.5.2. Monothérapies d'IP/r**

Les stratégies de maintenance par monothérapie d'IP/r ont fait l'objet de nombreuses études randomisées ou de cohorte. Une méta-analyse de 10 essais randomisés (lopinavir/r : 7, darunavir/r : 2 et saquinavir/r : 1) totalisant 1189 patients a objectivé une moindre efficacité virologique de la monothérapie d'IP/r par rapport au maintien de la trithérapie en cours (31). Cependant, la différence d'efficacité est faible, peut-être dépendante du choix de l'IP/r, et la monothérapie n'a pas entraîné d'augmentation du risque de résistance et la ré-introduction des INTI a entraîné une suppression virologique dans 93% des cas.

Ces différentes études ont permis d'identifier les facteurs associés au maintien du succès virologique sous monothérapie d'IP/r : utilisation de lopinavir/r ou darunavir/r, bonne observance du traitement, absence d'échec virologique antérieur sous IP, ADN-VIH bas ( $< 2,3 \log_{10}/10^6$  PBMC) et durée prolongée du succès virologique sous trithérapie. Sur ce dernier point, le groupe d'experts recommande que cette durée soit au moins de 24 mois.

Plus récemment, l'essai randomisé ouvert PIVOT a également montré la non-infériorité du switch vers une monothérapie d'IP vs la poursuite d'une trithérapie en termes de pertes d'options thérapeutiques en cas d'échec virologique, même si la fréquence des échecs virologiques était significativement plus élevée sous monothérapie d'IP (32).

L'atazanavir/r en monothérapie de maintenance n'est pas recommandé en raison d'un taux élevé d'échecs virologiques, comme démontré dans l'essai randomisé MODAt, maintien de la trithérapie atazanavir/r + 2 INTI vs monothérapie d'atazanavir/r (33).

**Si le recours à une stratégie de simplification par une monothérapie d'IP/r est envisagé chez un patient (en tenant compte des considérations générales), le switch doit reposer sur l'utilisation de darunavir/r. La monothérapie d'IP/r permet de plus de réduire le coût de traitement de moitié.**

## **2.6. Retrait du ritonavir en association avec atazanavir**

Le retrait du ritonavir en augmentant la dose d'atazanavir à 400 mg, en association avec lamivudine et abacavir a été évalué dans 2 études (ARIES et ASSURE) et permet de maintenir une charge virale indétectable tout en améliorant le bilan lipidique (34;35). **Cette option ne devrait être choisie que pour des patients dont l'adhésion au traitement est maximale.**

## **2.7. Diminution du nombre de jours de traitement**

### **Prises discontinues**

L'essai randomisé BREATHER (traitement continu vs discontinu 5 jours/7) a montré chez 199 jeunes PVVIH (8-24 ans) en succès virologique sous une trithérapie à base d'éfavirenz et sans antécédent d'échec virologique, que la prise du traitement 5 jours/7 était non inférieure à la poursuite d'un traitement 7 jours/7 (Butler, CROI 2015 Abst 38 LB).

L'essai ouvert ANRS162 (4D) évalue la stratégie de prise du traitement antirétroviral 4 jours consécutifs/7 chez des patients en succès virologique depuis au moins 12 mois. Les patients dont le traitement comporte un INI ne sont pas inclus dans l'essai.

***Dans l'attente des résultats, cette stratégie ne peut être recommandée.***

#### ***Antirétroviraux à longue durée d'action***

Des formes galéniques permettant une injection IM par mois sont en cours d'évaluation dans des essais de phase I/II avec l'association du cabotégravir, un analogue du dolutégravir et la rilpivirine. Ces formes pourraient être intéressantes pour les patients qui ont du mal à prendre un traitement quotidien ou pour la PrEP. Cependant la persistance de l'exposition pendant plusieurs semaines pourrait être problématique en cas de survenue d'effets indésirables (36).

## **3. Options pour corriger et prévenir la toxicité d'un traitement antirétroviral dans les principales situations**

### ***3.1. Toxicité rénale des antirétroviraux***

La question de modifier/d'optimiser le traitement ARV doit se poser pour toute personne présentant des anomalies rénales préexistantes et/ou à risque d'en développer. Seront considérées d'une part les anomalies liées au VIH et/ou à la néphrotoxicité potentielle des ARV et d'autre part, les comorbidités susceptibles d'altérer la fonction rénale et/ou la néphrotoxicité possible de leur traitement.

#### ***3.1.1. Toxicité rénale intrinsèque des ARV***

L'exposition à certains ARV peut conduire à une diminution du débit de filtration glomérulaire, le plus souvent d'origine tubulo-interstitielle, chez des patients ayant déjà une filtration glomérulaire diminuée (37). Les ARV incriminés sont essentiellement le ténofovir (TDF) et les inhibiteurs de protéase (IP) boostés par le ritonavir, atazanavir, fosamprénavir et lopinavir (38-43). La réversibilité de l'atteinte rénale est inconstante et survient souvent à distance de l'arrêt de l'ARV responsable. Chez les patients ayant une fonction rénale normale à l'initiation du traitement, les mêmes ARV, TDF, ATV/r et LPV/r, peuvent entraîner une dégradation de la fonction rénale, avec une incertitude pour l'ATV non boosté (44). Une baisse du DFG ou l'apparition d'une tubulopathie constitue une indication à mesurer la concentration plasmatique résiduelle du ténofovir en vue d'une éventuelle réduction de dose (un jour/deux) (45;46). L'actualisation récente du suivi rénal dans la cohorte D:A:D retrouve une incidence de 0,9% de maladie rénale chronique chez des patients ayant une fonction rénale normale à l'initiation d'un traitement ARV (47). Le risque relatif d'insuffisance rénale augmente avec le temps d'exposition aux ARV. A cinq ans, il est de 1,74 pour le TDF, de 2,11 pour le LPV/r et de 3,74 pour l'ATV/r.

Par ailleurs, une augmentation initiale de la créatininémie, liée à une interaction avec les transporteurs tubulaires de la créatinine et sans baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) est observée avec le cobicistat, le dolutégravir (DTG) et dans une moindre mesure avec la rilpivirine (48;49). Ainsi, une élévation de la créatininémie est observée lorsque le cobicistat est prescrit comme potentialisateur de l'élvitégravir (EVG) et d'un autre IP, ATV/c, darunavir (DRV/c), à la place du RTV dans les semaines qui suivent l'introduction du traitement, qui reste stable ultérieurement. Les paramètres urinaires ne sont pas modifiés dans cette situation (50).

#### ***3.1.2. Situations à risque majoré de maladie rénale***

L'âge, le sexe féminin, l'origine africaine ou antillaise, l'existence d'un diabète ou d'une hypertension artérielle sont des facteurs de risque d'insuffisance rénale en population générale, qu'on retrouve chez les patients infectés par le VIH, ce d'autant que les comorbidités cardiovasculaires sont plus fréquentes dans cette population. De plus, la contamination VIH par l'usage de drogues par voie intraveineuse, une co-infection par le VHB ou le VHC, une infection VIH avancée (sida, nadir de lymphocytes CD4 bas ou nombre bas sous traitement ARV) sont également associées à une incidence plus élevée de maladie rénale (39;43;44;51). Ces facteurs devront être pris en considération pour le choix des ARV, le suivi néphrologique et la modification rapide du traitement en cas de dégradation persistante de la fonction rénale. L'introduction pour une maladie intercurrente d'un traitement potentiellement néphrotoxique (antibiotiques, anticancéreux,...) devra également faire reconsidérer la prescription des ARV en cours.

#### ***3.1.3. Adaptation posologique des ARV et contre-indications en cas d'insuffisance rénale***

Une adaptation posologique est proposée pour les ARV éliminés par voie rénale (**Cf. tableau 1**).

Elle concerne essentiellement la lamivudine (3TC), l'emtricitabine (FTC) et la zidovudine (ZDV), qui peuvent être poursuivies à une dose adaptée au degré d'insuffisance rénale. Le TDF doit être prescrit à demi-dose (un jour sur deux) dès que la clairance de la créatininémie se situe entre 30 et 50 ml/min ; il doit être interrompu pour une clairance inférieure à 30 mL/min, qui constitue toujours en 2015 une contre-indication à sa prescription. L'association E/C/F/TDF (Stribild<sup>®</sup>) est contre-indiquée chez les patients ayant un DFG inférieur à 70 ml/min et sa prescription doit être prudente entre 70 et 90 ml/min.

**Tableau 1 : adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine**

Médicament et posologie recommandée pour une clairance de la créatinine $\geq$ 50 mL/min	Si nécessaire, adaptation de posologies recommandées			
Abacavir 600 mg/24h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Emtricitabine 200 mg/24 h	<b>Clcr 30-49 mL/min</b> 200 mg/48h	<b>Clcr 15-29 mL/min</b> 200 mg/48h	<b>Clcr &lt;15 mL/min</b> 200 mg/72h	<b>HD</b> 200 mg après chaque séance
Lamivudine 300 mg/24 h	<b>Clcr 30-49 mL/min</b> 150 mg/24h	<b>Clcr 15-29 mL/min</b> 150mg puis 100mg/24h	<b>Clcr 5-14 mL/min</b> 150mg puis 50mg/24h	<b>&lt;5mL/min ou HD</b> 50 mg puis 25 mg/24h ou 25 mg en fin de séance HD
TénofovirDF 300 mg/24h	<b>Clcr 30-49 mL/min</b> 300 mg/48h	<b>Clcr 10-29 mL/min</b> 300mg 2fois/sem	<b>Clcr &lt;10 mL/min</b> Non recommandé	<b>HD</b> 300 mg tous les 7 jours après une séance
Zidovudine 300mg/12h	Pas d'adaptation de posologie		<b>Clcr &lt;15 mL/min</b> 300 mg/24h	<b>HD</b> 300 mg après chaque séance
Efavirenz, névirapine, étravirine, rilpivirine	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Inhibiteurs de protéase	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Raltegravir 400 mg/12h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Dolutegravir 50 mg/24h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
<b>Coformulations posologie 1 cp/24h</b> <b>Sauf indications contraires, non recommandées si clairance de la créatinine &lt;50 mL/min</b>				
Abacavir+lamivudine	Dissocier pour adapter la posologie de lamivudine en respectant les recommandations ci-dessus			
TénofovirDF+emtricitabine	<b>Clcr mL/min</b> <b>30-49</b> 1cp/48h	<b>Clcr &lt;30 mL/min ou HD</b> : forme combinée non recommandée Administrer séparément emtricitabine et ténofovirDF en respectant les recommandations ci- dessus		
Efavirenz+tenofovirDF+emtricitabine	Dissocier et adapter les posologies de tenofovir et emtricitabine selon les recommandations ci-dessus			
Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	Dissocier et adapter les posologies de tenofovir et emtricitabine selon les recommandations ci-dessus			
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine non recommandé si DFG < 70mL/min	Arrêt si DFG < 50mL/min			
Dolutegravir/abacavir/lamivudine	Dissocier et adapter les posologies de lamivudine selon les recommandations ci-dessus			

Clcr=clairance de la créatinine ; HD=hémodialyse ; DFG=débit de filtration glomérulaire

**Mise à jour 21 septembre 2015**, d'après RCP et recommandations DHHS d'avril 2015 :  
 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.  
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>  
 Téléchargé le 21 septembre 2015 [annexe B, tableau 7, pages 14 à 20]

L'alternative au TDF est l'abacavir (ABC), sous réserve de la négativité de l'allèle HLA-B\*5701, dont la dose n'a pas à être modifiée en cas d'insuffisance rénale. Le ténofovir alafénamide (TAF), dont la toxicité rénale semble moindre que celle du TDF (52;53) en association coformulée avec emtricitabine, elvitégravir et cobicistat, s'est avéré également bien toléré dans un essai ouvert non comparatif de switch par E/C/F/TAF chez 242 patients en succès virologique sous divers traitements antirétroviraux et ayant un DFG stable, compris entre 30 et 70 ml/min (A. Pozniak, CROI 2015, abs. 795).

Une diminution significative du débit de filtration glomérulaire (> 10 ml/min sur 12 mois) sous ATV/r, LPV/r, EVG/c, DTG et RPV doit faire rechercher une maladie rénale préexistante ou évolutive, en lien ou non avec le VIH ou une comorbidité, et faire envisager un changement d'ARV selon les résultats.

**Le groupe d'experts recommande [AII] :**

- **d'explorer toute anomalie rénale;**
- **de surveiller la fonction rénale après toute introduction d'ARV, pour différencier 1) les situations avec élévation rapide mais limitée de la créatininémie liée à une diminution de la sécrétion tubulaire de créatinine (+ 10-12  $\mu\text{mol/L}$  à M1 stable à M3), observées avec DVG, RPV, EVG et IP/c ; 2) les altérations progressives de la fonction rénale liées soit à une toxicité des ARV, soit à la survenue d'une comorbidité rénale liée ou non au VIH, soit à la co-prescription d'un autre médicament néphrotoxique ;**
- **d'évoquer une possible toxicité rénale après exposition prolongée à l'ATV/r et au LPV/r, associés ou non au TDF;**
- **d'adapter le traitement ARV en cas d'insuffisance rénale :1) remplacement du TDF quand le DFG est < 50 mL/min par l'ABC si l'allèle HLA-B\*5701 est négatif et en l'absence d'infection par le VHB ; 2) réduction de la dose de TDF pour un DFG compris entre 30 et 50 ml/min ;3) arrêt du TDF si le DFG est < 30 ml/min ; 4) arrêt des IP/r en cas de diminution persistante du DFG sans autre explication ; 5) adaptation de la dose de 3TC et FTC en fonction du DFG.**
- **de prendre en compte pour la prescription des ARV potentiellement néphrotoxiques a) les autres facteurs de risque de maladie rénale : âge, origine d'Afrique sub-saharienne et des Antilles, diabète, HTA, infection VIH avancée, co-infection par le VHB ou le VHC, et b) la prescription d'autres médicaments néphrotoxiques.**

### **3.2. Toxicité osseuse des antirétroviraux**

La question de modifier le traitement antirétroviral doit se poser chez toute personne présentant des facteurs de risque de fragilité osseuse ou de fracture : antécédent de fracture sévère basse énergie (extrémité supérieure de l'humérus ou du fémur, fémur distal, vertèbres, bassin, 3 côtes au moins simultanément, tibia proximal), corticothérapie prolongée, facteurs de risque de chute, IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>, homme de plus de 60 ans ou femme ménopausée avec T score  $\leq$  -2,5 ou un FRAX score en l'absence d'ostéodensitométrie  $\geq$  20% (FRAX score calculable sur <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx>). La validité de ce score est néanmoins discutée chez le patient infecté par le VIH (Yin, CROI 2015, abstract 141).

Le ténofovir entraîne une perte rénale de phosphate (toxicité tubulaire rénale) (54). Des études observationnelles ont confirmé son effet ostéopéniant en démontrant une augmentation des marqueurs du remodelage osseux sous ténofovir (55-57). Chez les personnes naïves de traitement antirétroviral, un traitement par abacavir + lamivudine (et éfavirenz) n'induisait pas (58) ou significativement moins (59) de diminution de la densité minérale osseuse au niveau des vertèbres comme de la hanche, par rapport et contrairement aux régimes incluant du ténofovir. Cette perte osseuse sous ténofovir était également significativement plus importante qu'avec la zidovudine après un an (60), ou qu'avec la stavudine après un an et 3 ans de traitement (60;61). Chez les personnes prétraitées par antirétroviraux, la diminution de la densité osseuse à 2 ans dans un essai thérapeutique randomisé de switch était significativement plus importante chez celles recevant TDF + emtricitabine que chez celles recevant abacavir + lamivudine, même si aucune différence en termes de fracture n'était observée (62).

Les inhibiteurs de protéase ont été aussi associés à un plus grand risque d'ostéopénie et d'ostéoporose dans plusieurs études, la prévalence d'ostéopénie sous inhibiteurs de protéase allant de 50% (63) à 71% (64), potentiellement du fait d'une augmentation de la résorption osseuse (65). Une autre hypothèse serait une inhibition du métabolisme de la vitamine D avec moindre production de 1,25-dihydroxyvitamine D (66), même si ce mécanisme ne saurait être univoque compte tenu du fait que cet impact négatif est également (et surtout) observé avec l'éfavirenz (67-74), alors qu'il n'a pas été retrouvé de sur-risque de déminéralisation osseuse avec l'éfavirenz. Dans un essai randomisé

chez des personnes naïves de traitement antirétroviral, la décroissance de la densité osseuse vertébrale à 48 semaines de traitement était plus importante chez les personnes sous traitement antirétroviral incluant un IP que chez celles sous trithérapie à base d'INNTI (75). Dans un autre essai, l'atazanavir/r induisait une diminution de la densité osseuse vertébrale significativement plus importante que l'éfavirenz, quels que soient les INTI associés (58). Une tendance similaire était observée dans un autre essai comparant le lopinavir/r à l'éfavirenz (60). La baisse de densité osseuse à 96 semaines semble cependant être moins importante sous atazanavir/r que sous lopinavir/r lorsqu'associés au ténofovir dans l'essai CASTLE (76). D'autres études n'ont cependant pas mis en évidence d'effet délétère intrinsèque significatif des IP sur la densité osseuse (77-79).

Par contre, le raltégravir, qu'il soit utilisé en association avec le darunavir/r (dans un essai comparatif avec darunavir/r + emtricitabine + ténofovir (57)), ou avec le lopinavir/r (dans un essai comparatif avec lopinavir/r+ 2INTI (80)), entraîne une moindre diminution de la densité osseuse à 48 semaines et 96 semaines, respectivement.

Il n'y a pas de données concernant les inhibiteurs d'intégrase plus récents.

***Le groupe d'experts recommande de proposer une modification du traitement antirétroviral aux patients traités par TDF et/ou IP et ayant des antécédents de fracture sévère à basse énergie, et/ou à risque élevé de chute, et/ou avec un T-score inférieur à 2,5 à l'ostéodensitométrie [AII].***

***Cette modification pourrait être (dans le respect des principes et règles rappelés dans le paragraphe 1) [BIII] :***

- ***Remplacement du TDF, si possible par l'abacavir (HLA B\*5701 négatif et absence d'infection par le VHB)***
- ***Remplacement de l'IP/r***
- ***Elle ne dispense pas des mesures thérapeutiques préventives, correctives et curatives appropriées à ces situations (cf. chapitre "comorbidités").***

### **3.3. Tolérance neuropsychique des antirétroviraux**

#### **3.3.1. Efavirenz**

La gestion des effets indésirables neuropsychiques induits par l'éfavirenz est la situation qui reste la plus fréquente (81).

Les effets secondaires neurosensoriels de l'éfavirenz sont le plus souvent observés en début de traitement (rêves anormaux, vertiges, céphalées), en général résolutifs en quelques semaines. Néanmoins, ils peuvent d'une part être plus sévères d'emblée, d'autre part ne pas régresser et s'accompagner de syndrome dépressif chronique. Un doublement du risque d'idées et conduites suicidaires en rapport avec la prise d'éfavirenz a été identifié dans une analyse de 4 essais randomisés chez des patients sous première ligne d'antirétroviraux (82). Ceci n'a en revanche pas été retrouvé dans 2 études observationnelles d'envergure (83;84).

La substitution de l'éfavirenz est justifiée devant la survenue d'un syndrome dépressif caractérisé. La difficulté est de repérer d'autres troubles neuropsychiques, parfois chroniques (irritabilité, troubles de l'humeur, anxiété, stress, tendances paranoïaques, difficultés d'attention et de concentration avec baisse des performances professionnelles, difficultés relationnelles et affectives), parfois non perçues par le patient comme possiblement iatrogéniques mais impactant sa qualité de vie, et d'établir un lien entre ces troubles et le traitement antirétroviral. Une évaluation neuropsychiatrique simple et systématique des patients traités par éfavirenz peut permettre de repérer ces symptômes et d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une substitution de l'éfavirenz (85).

Cette substitution doit se faire vers une association antirétrovirale aussi efficace, idéalement disponible en comprimé unique quotidien, puisqu'il s'agit le plus souvent de remplacer un traitement par Atripla®.

Plusieurs options ont été évaluées :

- Le maintien de la même association antirétrovirale, en diminuant la dose d'éfavirenz de 600 mg à 400 mg par jour afin d'améliorer la tolérance : une étude comparant les deux posologies en traitement de 1ère ligne a montré une fréquence d'effets indésirables rapportés au traitement significativement moins élevée dans le groupe 400 mg, atteignant cependant 39%, sans différence quant à la fréquence des événements psychiatriques (anxiété, dépression, stress) et quant à la qualité de vie (19). De plus cette modification supprime l'avantage du comprimé unique.

- Le relais par une association de 2 INTI et un autre INNTI peut permettre de conserver le même schéma thérapeutique en termes de classes antirétrovirales :
  - L'association ténofovir/emtricitabine/rilpivirine a l'avantage du comprimé unique. La stratégie de switch pour intolérance chez 49 patients en succès virologique d'une 1ère ligne de traitement incluant l'éfavirenz depuis au moins 3 mois a été évaluée à S48 dans une étude ouverte et a montré l'absence d'effets indésirables (86).
  - Le relais par l'étravirine en situation de succès virologique a été évalué d'une part chez 38 patients avec effets indésirables neuropsychiatriques, par une étude en double aveugle contre placebo, montrant une réduction significative de l'insomnie, des rêves anormaux et de la nervosité, mais pas des signes de dépression (87) et d'autre part chez 58 patients sans effets secondaires, sans montrer de bénéfice (88). Ce relais ne permet néanmoins pas de maintenir une prise en comprimé unique quotidien.
  - Le relais par elvitégravir offre la possibilité d'un traitement en prise unique par l'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat. Un essai randomisé ouvert mené chez 434 patients traités par ténofovirDF/emtricitabine + 1 INNTI (éfavirenz dans 78% des cas) et en succès virologique a montré une tolérance clinique et biologique comparable dans les 2 groupes de randomisation et une amélioration des symptômes neuropsychiatriques rapportée par les patients randomisés dans le groupe ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat (16).
  - Le relais par dolutégravir est en cours d'évaluation dans un essai randomisé de phase 4 chez des patients en succès virologique avec des manifestations neuropsychiatriques.

### 3.3.2. Autres antirétroviraux

D'autres antirétroviraux que l'éfavirenz peuvent aussi entraîner des effets indésirables neuropsychiatriques.

- Leur fréquence est évaluée dans les essais de première ligne à 17% pour la rilpivirine (vertiges 8% et troubles psychiatriques 15%), à 11% pour les céphalées sous étravirine.
- Des effets neuropsychiatriques sont rapportés avec les inhibiteurs d'intégrase avec une fréquence > 10% : céphalées, insomnie, vertiges, rêves anormaux, et plus rarement troubles de l'humeur, voire idées ou comportements suicidaires (89-92), ce qui doit conduire à les utiliser avec prudence en cas d'antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.
- Ces effets secondaires moins fréquents et moins connus que ceux de l'éfavirenz, méritent d'être pris en compte dans la gestion des traitements de première ligne mais aussi des stratégies de switch, afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

**Le groupe d'experts recommande :**

- **de réaliser un dépistage systématique des effets indésirables neuro-psychiques de l'éfavirenz qui, bien que fréquents, peuvent être méconnus [AII]. Plusieurs stratégies de switch permettent une amélioration de la qualité de vie des personnes traitées, à efficacité virologique comparable.**
- **de rechercher la toxicité neuro-psychique d'autres antirétroviraux (rilpivirine, étravirine et inhibiteurs d'intégrase) qui doit être reconnue et peut conduire à envisager un switch [BII].**

## 3.4. Toxicité hépatique des antirétroviraux

La survenue d'une atteinte hépatique aiguë suivant l'introduction d'un traitement antirétroviral doit bien évidemment faire évoquer la responsabilité de celui-ci et un remplacement rapide des antirétroviraux les plus à risque, que le mécanisme soit une réaction d'hypersensibilité (notamment avec l'abacavir, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, le maraviroc et certains inhibiteurs de protéase), ou la survenue d'une acidose lactique (avec les INTI, principalement la didanosine et la stavudine (qui ne doivent plus être utilisés), mais aussi la zidovudine et la lamivudine) (93) (cf. chapitre "comorbidités").

En cas d'atteinte hépatique persistante, qu'elle soit liée ou non à l'existence d'une hépatite virale chronique associée, la responsabilité éventuelle des antirétroviraux dans la genèse et/ou l'aggravation potentielle des lésions hépatiques doit se poser, même si :

- il existe probablement une corrélation entre répllication virale VIH importante et risque d'atteinte hépatique, y compris chez les personnes vivant avec le VIH et non co-infectées par les virus des hépatites (94) ;
- un traitement antirétroviral efficace a donc probablement globalement un effet bénéfique quant au risque de survenue et au degré de fibrose hépatique chez les personnes vivant avec le VIH co-infectées ou non par le VHC (95).

La question d'une atteinte hépatique chronique se pose souvent en pratique devant l'apparition et la persistance d'une élévation des transaminases (même si l'augmentation des phosphatases alcalines est à prendre en compte). Ceci doit faire évoquer la possibilité d'une stéato-hépatite et d'une fibrose hépatique significative sous-jacentes, qui sont retrouvées respectivement dans 55% et 18% des cas dans une étude récente (96). Il convient donc de rechercher des arguments indirects en faveur d'une NASH ou d'une veinopathie portale oblitérante et d'en évaluer la gravité éventuelle (biologie, tests biochimiques d'évaluation de la fibrose, élastométrie hépatique, échographie ou IRM hépatique).

La responsabilité des antirétroviraux dans la genèse d'une atteinte hépatique chronique peut être évoquée dans différentes situations. L'hypertension portale non cirrhotique (liée à une hyperplasie nodulaire régénérative et à une veinopathie portale oblitérante) est particulièrement liée à une exposition à la didanosine (97). La toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques est aussi un facteur de risque avéré de stéato-hépatite et de fibrose hépatique (98-100). Comme l'insulino-résistance est un facteur de risque de stéatose hépatique, le rôle délétère des inhibiteurs de protéase du VIH a été avancé. Cependant, une étude récente a montré une corrélation inverse entre la durée d'exposition aux IP et une valeur élevée d'élastométrie hépatique (101). Enfin, l'impact potentiellement délétère de la névirapine, notamment chez les personnes co-infectées par le VHC, a été longtemps débattu, mais n'est pas confirmé voire même semble moindre que celui du lopinavir ou d'autres antirétroviraux dans une étude récente (102).

**En cas d'atteinte hépatique persistante se développant sous traitement antirétroviral, notamment devant une élévation des transaminases, le groupe d'experts recommande :**

- **rechercher et prendre en charge d'autres facteurs de toxicité hépatique (notamment alcool, co-infections virales, médicaments, syndrome métabolique) [BII] ;**
- **s'assurer de l'absence de surdosage des antirétroviraux potentiellement responsables d'une toxicité directe [BIII] ;**
- **envisager une modification du traitement antirétroviral, que ce soit en l'absence d'autre cause identifiée ou en cas de comorbidité hépatique évolutive [BII], en**
  - **arrêtant une prescription de stavudine, didanosine et zidovudine, qui ne doivent plus être utilisés,**
  - **remplaçant dans la mesure du possible les inhibiteurs de protéase et l'éfavirenz, a fortiori en présence d'une insulino-résistance, de troubles lipidiques ou d'une stéatose hépatique.**

### **3.5. Impact des ARV sur le risque cardiovasculaire, les paramètres lipidiques et la lipodystrophie**

#### **3.5.1. Risque cardiovasculaire et paramètres lipidiques**

Les maladies cardio-vasculaires sont responsables de 10% des décès chez les PVVIH en France (103). Certains ARV contribuent probablement au risque cardio-vasculaire, mais des données récentes suggèrent que leur rôle est marginal dans ce risque, en 2015, d'autant que les principales associations prescrites ne contiennent plus les ARV les plus incriminés :

- une étude de la cohorte Kaiser Permanente portant sur près de 25000 PVVIH suivis en Californie entre 1996 et 2011 a montré que le risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde (IDM) chez les PVVIH par rapport à la population générale a significativement diminué sur cette période, pour devenir équivalent à celui de la population générale sur la dernière période de l'étude (RR 1,0 ; IC95% 0,7-1,4 pour les années 2010-2011) (104)
- L'analyse des IDM rapportés dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS CO4) montre que le sur-risque chez les PVVIH par rapport à la population générale a diminué sur la période 2000-2009. Chez les PVVIH en succès immuno-virologique depuis au moins 2 ans, le risque est équivalent à celui de la population générale (RR 1,0 ; IC95% 0,7-1,4 pour les hommes et 0,1-3,8 pour les femmes) (Balde A, EACS 2015, Abstract PE/15/46)
- une étude de la cohorte Danoise (Danish HIV cohort) ayant porté sur 3251 PVVIH ne retrouve pas de sur-risque d'IDM chez les PVVIH non-fumeurs par rapport à la population générale et estime que la part du risque d'IDM attribuable au tabagisme, passé ou présent, est de 72% chez les PVVIH vs. 24% dans la population générale (105).
- Une étude récente réalisée au sein de la collaboration de cohortes NA-ACCORD observe une augmentation de risque d'IDM en rapport à l'utilisation récente d'abacavir. Le risque relatif était compris entre 1 et 2, ce qui était significatif dans les modèles analogues à ceux construits dans l'étude D:A:D et dans les modèles restreints aux patients naïfs d'ARV, mais non significatif dans

les modèles ajustés sur les facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels (Palella FJ, CROI 2015, Abstract 749LB).

Les principales données relatives à l'impact sur le risque cardio-vasculaire des modifications du traitement ARV chez les patients en succès virologique portent sur les paramètres lipidiques:

- L'essai SWIFT a démontré la non-infériorité du remplacement d'abacavir/lamivudine par ténofovirDF/emtricitabine en termes d'efficacité virologique, avec une amélioration des paramètres lipidiques (106).
- L'utilisation d'atazanavir sans ritonavir, à la dose de 400 mg/j, en remplacement de l'atazanavir boosté, permet une amélioration des paramètres lipidiques avec un maintien de l'efficacité virologique à 144 semaines (34).
- L'essai SPIRIT a montré que le remplacement de l'IP/r par la rilpivirine permet le maintien du succès virologique et améliore les paramètres lipidiques (17).
- L'essai ETRASWITCH a montré, chez 43 patients en succès virologique sous un traitement par 2 INTI + 1 IP/r, que le remplacement de l'IP/r par l'étravirine permet de maintenir l'efficacité virologique et d'améliorer les paramètres lipidiques (107).
- L'essai SPIRAL a montré que le remplacement de l'IP/r par le raltégravir, en situation de succès virologique, s'accompagne d'une amélioration significative des paramètres lipidiques tout en maintenant le succès virologique (108;109).
- Dans une étude menée chez 39 femmes lipo-hypertrophiques, le remplacement de l'IP/r par du raltégravir se soldait par une diminution du cholestérol total et du LDL (110).
- Dans l'essai STRATEGY-PI, l'introduction d'EVG/c/FTC/TDF a été associée à une baisse significative des triglycérides à S48 (-0,18 mmol/l) comparativement au maintien du traitement avec IP/r mais il n'a pas été observé de modification significatives du HDL-cholestérol (15)

L'importance du maintien du succès virologique a été solidement démontrée par l'étude SMART [AI]. Les principales associations d'ARV recommandées en 2015 ne contribuent pas, ou de façon très limitée, au risque cardio-vasculaire. L'impact d'un changement d'ARV sur la prévention primaire ou secondaire du risque cardio-vasculaire apparaît donc très limité en comparaison des interventions d'efficacité démontrée sur les autres facteurs de risque, au premier rang desquels le tabagisme. Le traitement de l'hypertension, des dyslipidémies, les règles hygiéno-diététiques et l'exercice physique régulier sont d'autres interventions indiscutablement bénéfiques [AI].

***Le groupe d'experts recommande que la prise en charge du risque cardio-vasculaire s'effectue en 3 étapes, selon les principes définis dans le chapitre 'comorbidités' :***

***i) arrêt du tabac – optimisation diététique – incitation à l'exercice [AI];***

***ii) en cas de dyslipidémie, modification du traitement antirétroviral, en considérant les options suivantes :***

- ***remplacement de l'IP/r ou de l'éfavirenz par un INNTI moins délétère sur les lipides (névirapine, étravirine, rilpivirine), en l'absence d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI [BI]***
- ***remplacement de l'IP/r ou de l'éfavirenz par le raltégravir [BI],***
- ***remplacement de l'IP/r par un IP/r peu perturbateur des lipides (atazanavir éventuellement sans ritonavir, darunavir) [BI] ;***

***iii) introduction d'un traitement hypolipémiant si les 2 premières étapes n'ont pas permis d'atteindre l'objectif, en appliquant les recommandations définies pour la population générale, qui intègrent l'existence d'autres facteurs de risque [AI].***

### **3.5.2. Lipodystrophie**

La survenue d'une lipodystrophie (voir chapitre suivi et comorbidités) doit conduire à rediscuter rapidement le traitement antirétroviral.

Suite à l'instauration d'un traitement antirétroviral :

- Dans la sous-étude portant sur les modifications de l'ADN mitochondrial chez des sujets randomisés pour recevoir abacavir-lamivudine ou ténofovir DF-emtricitabine avec atazanavir/r ou éfavirenz (Etude ACTG A5202), il a été montré que l'initiation de ABC/3TC ou de TDF/FTC était associée à une diminution significative de l'ADN mitochondrial, avec une augmentation similaire de la graisse viscérale et périphérique et une prévalence similaire de lipodystrophie à 96 semaines (111;112).
- Certains antirétroviraux comme les IP et l'éfavirenz favorisent l'accumulation de tissu adipeux tronculaire, abdominal et cervical. Dans l'étude ACTG 5202, les sujets traités par ATV/r ou EFV

voyaient leur graisse viscérale augmenter, mais avec une tendance plus importante dans le bras ATV/r (111).

- l'instauration d'éfavirenz ou de rilpivirine était associée à des modifications de répartition des graisses chez environ 15% des sujets sans différence entre les deux bras de traitement dans les essais ECHO et THRIVE (113).

Les données relatives aux adaptations thérapeutiques des ARV sont les suivantes :

- L'éviction de la stavudine, de la didanosine et de la zidovudine est recommandée. Le remplacement de ces ARV par le ténofovir ou l'abacavir, ou encore par des régimes thérapeutiques sans INTI a permis d'observer dans plusieurs études d'intervention une régression partielle de la lipoatrophie périphérique (114-116).
- Le remplacement de l'IP
  - par le raltégravir a été évalué dans plusieurs études.
    - Dans l'étude SPIRAL qui comparait, chez des patients sous IP/r, la poursuite du même régime thérapeutique ou le remplacement de l'IP/r par du raltégravir, les patients qui poursuivaient leur IP/r continuaient à gagner de la graisse viscérale sur 48 semaines alors que cette augmentation n'était pas notée chez les patients qui remplaçaient leur IP/r par du raltégravir (117).
    - Dans une étude menée chez 39 femmes lipohypertrophiées, le remplacement de l'IP/r par du raltégravir entraînait une diminution du cholestérol total et du LDL mais était sans impact sur le volume de graisse viscérale (110).
  - Il n'existe pas d'étude publiée faisant état d'un bénéfice du remplacement d'un IP/r ou de l'éfavirenz par la rilpivirine, l'étravirine, l'élvitégravir, le dolutégravir, ou le maraviroc sur les modifications corporelles et notamment la répartition des graisses.
- Des schémas thérapeutiques de switch excluant les INTI et INNTI ont été évalués :
  - Chez des patients porteurs d'une lipodystrophie sous INTI et en échec de traitement, une étude australienne a montré que le remplacement de deux INTI + un INNTI par soit du raltegravir + LPV/r soit deux ou trois INTI + LPV/r, était associé à une augmentation dans les mêmes proportions de la graisse périphérique et centrale. Néanmoins, le ratio HDL/cholestérol total était moins favorable dans le bras raltegravir + LPV/r (118).
  - Dans l'essai ROCnRAL qui regardait l'évolution de la lipodystrophie après switch pour l'association maraviroc + raltégravir, il n'a pas été noté d'amélioration des paramètres de lipodystrophie mais cette étude a été interrompue prématurément en raison d'un échec virologique supérieur à ce qui était attendu (25).
  - Dans l'étude MONARK, la monothérapie de LPV/r ne faisait pas mieux que l'association LPV/r + 2 INTI dans l'évolution de la répartition des graisses chez des sujets prétraités par INTI et INNTI ou IP/r (119). Ces résultats rejoignent ceux de l'étude MONOÏ qui ne montraient pas de bénéfice, en termes d'acquisition de masse grasse, de la monothérapie par DRV/r par rapport à une trithérapie de deux INTI + DRV/r (120).

Au total, il existe peu de preuve du bénéfice d'un changement de traitement chez les personnes ayant développé une lipodystrophie. Si les plus anciens INTI doivent être clairement évités ou remplacés, il n'existe pas d'étude permettant de recommander préférentiellement l'utilisation d'ABC/3TC ou TDF/FTC en ce qui concerne le risque de modification corporelle.

En ce qui concerne l'utilisation du 3ème agent, la survenue d'une lipodystrophie (plutôt de type hypertrophique) devra faire proposer un remplacement de l'ARV en prenant en compte les données individuelles et le cas échéant pharmacocinétiques (adaptation aux dosages médicamenteux). L'utilisation d'ARV récents (inhibiteurs d'intégrase, maraviroc) dont le profil métabolique semble plus favorable que l'éfavirenz ou les IP/r peut être proposée et doit être évaluée, même si aucune étude randomisée n'a permis de montrer une amélioration de la répartition des graisses avec ces stratégies.

Enfin, en cas de lipoatrophie, l'utilisation d'un régime dépourvu d'INTI peut être discutée en prenant en compte l'historique du traitement et la puissance intrinsèque de l'association envisagée.

#### **Le groupe d'experts recommande [BIII]:**

- **d'effectuer précocement le diagnostic précoce de lipodystrophie chez les PVVIH sous ARV (interrogatoire, mesure régulière du poids et du tour de taille),**
- **de remplacer les ARV jugés responsables de la lipodystrophie (classiquement INTI pour la lipoatrophie et IP/r ou efavirenz pour la lipohypertrophie, mais le raltégravir peut aussi entraîner des lipohypertrophies) par des ARV réputés avoir un moindre impact sur les troubles de la répartition des graisses. Néanmoins aucune intervention thérapeutique n'ayant fait la preuve d'une efficacité à large échelle, aucune stratégie particulière ne peut être recommandée,**
- **de réévaluer l'hygiène de vie et proposer si besoin des mesures correctrices,**

- **d'évaluer l'intérêt de l'administration de produit de comblement (lipoatrophie du visage) voire d'une intervention réparatrice en cas de lipodystrophie préjudiciable.**

### **3.6. ARV et diabète ou résistance à l'insuline**

Parmi les mesures à prendre en cas de survenue d'un diabète (voir chapitre « Suivi et comorbidités »), une modification du traitement antirétroviral doit être discutée. Néanmoins, il n'existe pas d'étude ayant démontré le bénéfice d'un changement de traitement antirétroviral dans ce contexte.

Les IP/r sont souvent associés à une augmentation globale de la glycémie et de l'index de résistance à l'insuline (121-123), même s'il n'a pas été retrouvé *in vitro* d'impact sur la résistance à l'insuline *in vitro* pour l'atazanavir et le darunavir chez l'adulte non infecté par le VIH (123) et *in vitro* pour le darunavir, *in vitro* (124). Le darunavir/r semble être l'IP ayant le moins d'impact métabolique, en particulier sur la résistance à l'insuline (125).

Plusieurs études anciennes ont montré le profil plutôt favorable de la névirapine sur le métabolisme lipidique et la résistance à l'insuline (126;127). L'éfavirenz aurait un profil plus défavorable (121), et il n'existe pas de données sur l'évolution de la tolérance glucidique avec l'étravirine ou la rilpivirine. Les études réalisées chez les patients naïfs n'ont pas détecté de signal.

Dans une étude portant sur 39 patients lourdement prétraités, la mise en place de traitements épargnant la classe des INTI et certains IP (association raltegravir, étravirine, maraviroc ou darunavir/ritonavir), était associée à une augmentation de la glycémie et une diminution de la production d'insuline sur 3 ans de suivi. Ces résultats, bien que limités, suggèrent que la mise en place d'un traitement d'épargne des INTI n'améliore pas la tolérance glucidique (128).

L'utilisation d'ARV récents (inhibiteurs d'intégrase, maraviroc) dont le profil métabolique semble plus favorable que celui de l'éfavirenz ou des IP/r peut être proposée et doit être évaluée, même si aucune étude randomisée n'a montré une amélioration de la résistance à l'insuline ou de l'hyperglycémie.

**En cas de survenue d'un diabète, le groupe d'experts recommande de :**

- **remplacer les ARV jugés responsables du diabète (le plus souvent IP/r et éfavirenz) par des ARV réputés avoir un moindre impact métabolique [BIII]. Néanmoins aucune modification thérapeutique précise n'ayant fait la preuve d'une efficacité à large échelle, aucune stratégie particulière ne peut être recommandée,**
- **réévaluer l'hygiène de vie et proposer des mesures correctrices, en particulier hygiéno-diététiques [AII],**
- **prescrire des antidiabétiques oraux en cas d'inefficacité du changement de traitement antirétroviral; la thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne en l'absence d'insuffisance rénale est la metformine (prudence avec les co-prescriptions pouvant accentuer la toxicité du biguanide) [BII].**

## **4. Circonstances, modalités de prévention et gestion des interactions médicamenteuses**

Les risques liés aux interactions médicamenteuses des différentes classes de médicaments antirétroviraux dépendent principalement de leurs voies métaboliques et de leurs caractéristiques inhibitrices ou inductrices des principales enzymes qui métabolisent les médicaments. Ainsi le ritonavir et le cobicistat utilisés pour améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs de la protéase du VIH sont des inhibiteurs puissants du CYP3A, pouvant augmenter les concentrations de nombreux médicaments associés. A l'inverse, la rifampicine est un inducteur enzymatique puissant dont il conviendra d'évaluer les interactions avec les ARVs associés lors de la prise en charge de la tuberculose.

Des tableaux avec les principales interactions qu'il convient de prendre en compte avec les ARV figurent dans le rapport 2013. En cas de doute il est conseillé de se référer au site internet [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (une application pour mobile a été développée).

**Tableau 2 : principales situations de co-prescriptions justifiant une anticipation des interactions entre ARV et les médicaments prescrits dans ces situations (mis à jour le 14/08/2015)**

Situation associée à l'infection VIH	Commentaires
<b>Coinfections</b>	
<b>Hépatite C</b> Voir : <a href="http://www.hep-druginteractions.org">www.hep-druginteractions.org</a>	Les interactions entre ARVs et sofosbuvir ou ledipasvir sont peu nombreuses. Une augmentation des concentrations de tenofovir a été décrite, il convient de surveiller la fonction rénale. Il convient de diminuer la posologie du daclatasvir lorsqu'il est associé à l'atazanavir/r (30 mg/j) et de l'augmenter lorsqu'il est associé à l'éfavirenz (90 mg/j). Il convient d'être prudent lors des associations avec le siméprévir, métabolisé par le CYP3A, les interactions étant plus nombreuses. Les nouveaux AAD d'Abbvie contiennent du ritonavir, il conviendra d'en tenir compte lors de l'association avec les IP/r, IP/c ou EVG/c/TVD.
<b>Tuberculose</b>	Il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie de l'éfavirenz ou du raltegravir lors du traitement antituberculeux à base de rifampicine/isoniazide. Avec IP/r ou IP/c, la rifampicine est contre indiquée et l'utilisation de la rifabutine en diminuant la posologie est recommandée. Il est recommandé de doubler la posologie du dolutégravir lors de l'association avec la rifampicine. Cependant cette recommandation repose sur une étude réalisée chez des volontaires sains.
<b>Cancer</b>	Il n'y a pas d'interactions attendues avec le raltegravir et elles sont peu nombreuses avec le dolutégravir. Il convient de surveiller la fonction rénale avec les anticancéreux notamment en cas d'association entre TDF et méthotrexate ou cyclophosphamide, ou sels de platine
<b>Diabète</b>	Il y a peu de risque d'interaction avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémifiants. Le dolutégravir augmente les concentrations de metformine, un suivi de la glycémie est conseillé. Une adaptation de posologie de la metformine peut s'avérer nécessaire.
<b>Atteintes oesogastroduodénale</b>	Les antiacides topiques doivent être administrés à distance des principaux ARV (entre 2 et 6h). Ils sont déconseillés avec les inhibiteurs de l'intégrase. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont contre indiqués avec l'atazanavir sans ritonavir et la rilpivirine et à utiliser avec prudence avec l'atazanavir/r (si un IPP est nécessaire, administrer la plus faible dose au moins 12h avant la prise d'atazanavir/ritonavir).
<b>Asthme</b>	Les corticoïdes inhalés, budésonide et fluticasone sont déconseillés en présence de ritonavir ou cobicistat. Seule la béclo méthasone est autorisée.
<b>Dyslipidémie</b>	Avec les IP/r et IP/c, la simvastatine est contre indiquée, un traitement par atorvastatine doit être débuté à la plus faible dose, la pravastatine ou la rosuvastatine sont à privilégier. Seul le sofosbuvir n'a pas d'interaction avec les statines. Toutes les statines sont à utiliser avec précaution en cas d'introduction des autres nouveaux antiviraux directs de l'hépatite C (y compris le ledipasvir). L'interruption transitoire du traitement par statine peut être envisagée.
<b>Maladies cardiovasculaires</b>	Les interactions à anticiper sont liées au pouvoir inhibiteur des IP/r ou du cobicistat. Ils sont contre indiqués avec l'amiodarone. La digoxine doit être initiée à la plus faible dose. Les dihydropyridines doivent être initiés à la plus faible dose. Un contrôle fréquent de l'INR est recommandé avec les anticoagulants oraux. Les nouveaux anticoagulants oraux, sont également à manipuler avec précaution lorsqu'ils sont substrats de la P-gp.

## 5. Modification du traitement antirétroviral et réduction des coûts

La réduction des coûts des traitements antirétroviraux s'intègre dans une stratégie globale de sauvegarde du système de santé français qui repose sur la solidarité nationale. Cette préoccupation est d'autant plus justifiée que le nombre de PVVIH dans le circuit de soins devrait augmenter dans les années à venir, en raison de la poursuite de nouvelles contaminations et de l'amélioration escomptée de l'efficacité de la politique de dépistage.

Le groupe d'experts recommande de favoriser, lors des stratégies de switch précédemment discutées, les associations antirétrovirales les moins coûteuses, lorsqu'à l'issue d'un choix basé sur des critères d'efficacité, tolérance et facilité de prise, plusieurs options restent possibles [BIII] (**Cf. tableau synoptique des antirétroviraux commercialisés en 2015, p.45**).

En 2015 une question nouvelle se pose : la volonté de réduire le coût du traitement antirétroviral peut-elle constituer la seule raison d'un changement de traitement ? Dans le contexte actuel de crise économique, des arbitrages sur le choix des ARV à utiliser commencent à être faits sur des critères financiers dans un certain nombre de pays européens. Ces arbitrages vont probablement se généraliser avec l'augmentation attendue du nombre d'ARV génériques. Si le souci premier du médecin est de rétablir, préserver ou promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux, il convient aussi de maîtriser les dépenses liées à la prescription des ARV non seulement par esprit de responsabilité mais également afin de ne pas subir ultérieurement des recommandations coercitives limitant les adaptations thérapeutiques individuelles, comme par exemple en Espagne (129).

S'il est bien sûr indispensable de prescrire les traitements les plus efficaces, les mieux tolérés et les mieux acceptés par le patient, il apparaît désormais envisageable de faire du coût des ARV un des critères de modification. Le caractère innovant de cette démarche justifie de mettre en place des actions sensibilisant les différents acteurs (PVVIH, médecins, pharmaciens, soignants) au coût des traitements ARV et des études ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité de traitements moins onéreux.

### **Stratégies de changement de traitement permettant une diminution des coûts**

La prescription des génériques (cf. infra) n'est pas la seule façon de diminuer le coût des traitements antirétroviraux. Les stratégies qu'il est possible de recommander pour diminuer les coûts en maintenant des traitements efficaces, bien tolérés, et faciles à prendre, sont :

- *Remplacement des associations comportant des IP par des associations comportant des INNTI* lorsque l'histoire clinique (tolérance), virologique (résistance) et pharmacologique (interactions) du patient le permet. Les IP restent actuellement parmi les ARV les plus chers (et les moins bien tolérés) alors que les INNTI (hormis l'étravirine) sont parmi les moins chers. Une étude médico-économique allemande a montré que le remplacement de 50 à 90% des trithérapies avec IP/r en première ligne par des trithérapies avec INNTI diminuerait de 11 à 20% le coût journalier des traitements (130). Dans cette étude, les écarts de prix entre IP/r et INNTI étaient comparables à ceux observés en France actuellement.
- *Remplacement des associations comportant des IP par une monothérapie d'IP/r* lorsque les conditions préalables sont remplies (voir chapitre 2.5.2). Une étude médico-économique espagnole réalisée avant la mise à disposition des INI a montré que la stratégie de switch qui permettait le plus d'économie était la monothérapie d'IP/r (129).
- *Remplacement d'un ARV d'une classe par un ARV moins cher de la même classe* lorsque l'histoire clinique, virologique, et pharmacologique du patient le permet. En effet, en dehors des IP, il peut exister des différences significatives de prix au sein d'une même classe. A titre d'exemple on peut proposer, lorsque cela est possible, un remplacement de Truvada® par Kivexa® s'il n'existe pas de contre-indication à l'usage de cette dernière association.

### **Stratégies à l'étude**

Chez certaines PVVIH et avec certains ARV, la prise d'ARV de façon discontinue pourrait constituer une option thérapeutique amenant à une réduction des coûts. Les résultats d'essais thérapeutiques testant cette option étant en attente, on ne peut donc pas recommander ce type de stratégie en 2015.

## Antirétroviraux génériques

Les antirétroviraux génériques ayant leur autorisation de mise sur le marché en France en 2015 sont lamivudine, lamivudine/zidovudine, névirapine, et éfavirenz. Hormis la lamivudine, ces ARV ne sont plus utilisés préférentiellement en France, ce qui limite le propos à leur égard. Néanmoins la mise sur le marché prochaine de génériques d'ARV plus utilisés (ténofovirDF, emtricitabine) justifie que l'on s'interroge sur le principe de la prescription des ARV génériques.

L'utilisation des génériques peut en effet conduire à des économies importantes. Ainsi Walensky et al estiment que le changement de l'association thérapeutique fixe Atripla® par éfavirenz générique + ténofovirDF + lamivudine générique en une prise de 3 comprimés par jour permettrait d'économiser un milliard de dollars en une année aux Etats Unis (131). Les auteurs concluent que les associations thérapeutiques fixes ne sont pas coût-efficace par rapport aux associations comportant deux comprimés ou plus.

Avec les médicaments actuellement disponibles, le recours à des médicaments génériques obligerait le patient à accepter de passer d'une association thérapeutique fixe (un comprimé par jour) à une association de deux comprimés ou plus par jour. S'il existe globalement une préférence des patients pour les associations fixes en un comprimé par jour (132), le niveau de preuve de l'impact favorable de ces associations sur l'observance et surtout sur l'efficacité virologique reste faible (132-136). Cela autorise donc à envisager cette modification, si une PVVIH et son clinicien sont motivés par la démarche. Il faut toutefois noter que les traitements en un comprimé quotidien semblent avoir un impact favorable sur l'observance et l'efficacité chez les personnes en situation de précarité sociale, notamment de logement (137), ce qui amène à ne pas recommander cette stratégie de modification chez les PVVIH en situation de précarité.

Compte tenu des médicaments antirétroviraux génériques disponibles en France en 2015, nous ne pouvons recommander une stratégie de changement des traitements vers des associations incluant des génériques, que dans le cadre de décisions prises au cas par cas et avec l'adhésion du patient. Cette recommandation est susceptible d'évoluer avec l'arrivée de nouveaux médicaments génériques.

### ***Le groupe d'experts recommande [BIII]:***

- ***de favoriser, lors de la réflexion en vue d'un switch, la prescription des associations d'ARV les moins coûteuses, lorsqu'à l'issue d'un choix basé sur les critères d'efficacité, de tolérance et de facilité de prise, plusieurs options restent possibles***
- ***de proposer aux PVVIH, dont la situation individuelle le permet, des switches dans un objectif de réduction des coûts, sous réserve :***
  - 1) ***d'explicitier clairement au patient la motivation du changement et les éventuelles contraintes de prise en résultant,***
  - 2) ***de recueillir sa pleine adhésion à cette attitude.***
- ***de mettre en place des actions sensibilisant les différents acteurs (PVVIH, médecins, pharmaciens, soignants) au coût des traitements ARV et des études ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité de traitements moins onéreux.***

## 6. Tableau synoptique des principaux essais de « switch » (Tableau 3)

Acronyme de l'étude (réf)	Nombre de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
<b>Diminution du nombre de prises et comprimés</b>							
Mills (14)	48	FTC/TDF + raltégravir 2x/jour	Étude non comparative	FTC/TDF/ elvitégravir/ cobicistat	ARN VIH < 50 c/mL à S48	100%	
<b>Diminution du nombre de comprimés</b>							
<b>IP/r vers EVG</b>							
STRATEGY-PI (15)	438	ténofovir/emtricitabine + IP/r (première ou deuxième ligne)	Étude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	87%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ cobicistat/ elvitegravir		94%	
<b>INNTI vers EVG</b>							
STRATEGY-NNRTI (16)	434	ténofovir/emtricitabine + INNTI (première ou deuxième ligne)	Étude randomisée 1/2	poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	88%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ cobicistat/ elvitegravir		93%	
<b>IP/r vers RPV</b>							
SPIRIT (17)	482	2 INTI + 1 IP/r (succès de 1ère ou 2ème ligne)	Étude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S24	89,9%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ rilpivirine (cp unique)		93,7%	
<b>IP/r ou INNTI ou INI vers DTG</b>							
STRIIVING (ICAAC 2015, abstract 120)	551	2 INTI + 1 IP/r ou 1 INNTI ou 1 INI	Étude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S24	88%	Non infériorité démontrée
				Abacavir/3TC/ dolutégravir (cp unique)		85%	
<b>Diminution de dose</b>							
ENCORE1 (19) et (20)	636	Naïfs d'ARV	Étude randomisée 1/1	Ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 600 mg	ARN VIH < 200 c/mL à S48	92,2%	Non infériorité démontrée
				Ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 400 mg		94,1%	
				Ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 600 mg	ARN VIH < 200 c/mL à S96	90,6%	Non infériorité démontrée
				Ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 400 mg		90%	

Darunavir/r (21)	100	2 INTI + 1 darunavir/r 800/100	Étude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	94%	Non infériorité démontrée
				2 INTI + darunavir/r 600/100		90%	
<b>Diminution du nombre d'ARV</b>							
Passage à bithérapie IP + 1 INTI							
OLE (22)	250	1 INTI + FTC/3TC + 1 lopinavir/r	Étude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	86,6 %	Non infériorité démontrée
				Lopinavir/r + lamivudine		87,8 %	
AtLaS (23)	40	2 INTI + atazanavir/r	Étude ouverte	atazanavir/r + lamivudine	ARN VIH < 50 c/mL à S48	95%	
SALT (24)	286	2 INTI + 3ème agent (succès de première ligne)	Étude randomisée 1/1	2 INTI + atazanavir/r	ARN VIH < 50 c/mL à S48	78%	Non infériorité démontrée
				3TC + atazanavir/r		84%	
<b>Maraviroc + raltégravir</b>							
ROCnRAL (25)	44	2 INTI + 3me agent (virus de tropisme R5)	Étude pilote ouverte	maraviroc 2 x 300 mg + raltégravir 2 x 400 mg	ARN VIH < 50 c/mL à S24	arrêt prématuré après 7 échecs dont 5 virologiques	
<b>IP/r + raltégravir</b>							
KITE (27)	60	2 INTI + 1 INNTI ou 1 IP/r	Étude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	92%	Non infériorité démontrée
				lopinavir/r 400/100 mg X 2/j + raltégravir 400 mg x 2/j		88%	
SPARE (28)	58	ténofovir/emtricitabine + lopinavir/r	Étude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	96,7%	Non infériorité démontrée
				darunavir/r + raltégravir 800 mg/j		85,7%	
<b>INI + INNTI</b>							
Reliquet (29)	39	traitement incluant de la névirapine, naïfs d'anti- intégrase	Étude pilote ouverte	névirapine 400 mg/j + raltégravir 2 x 400 mg/j	ARN VIH < 50 c/mL à S48	82%	
<b>Monothérapies d'IP/r</b>							
PIVOT (32)	587	traitement à base d'INNTI ou IP/r	étude randomisée 1/1	poursuite du même traitement	perte d'option thérapeutique future (médiane suivi : 44 mois)	1,8%	Non infériorité démontrée
				monothérapie d'IP/r (80% sous darunavir/r, 14% sous lopinavir/r)		2,1%	
MODat (33)	103	2 INTI + atazanavir/r	étude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	85%	Non infériorité NON démontrée
				atazanavir/r 300/100 mg		73%	

Acronyme de l'étude (réf)	Nombre de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
<b>Retrait du ritonavir</b>							
ARIES (34)	369	abacavir/lamivudine + atazanavir/r (succès de 1ère ligne)	Étude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S108	73%	Non infériorité démontrée
				abacavir/lamivudine + atazanavir		77%	
ASSURE (35)	296	Ténofovir/FTC + atazanavir/r	Étude randomisée 2/1	Ténofovir/FTC + atazanavir	ARN VIH < 50 c/mL à S24	86,9%	Non infériorité démontrée
				Poursuite du même traitement		86,6%	
				2 INTI + raltégravir		89,2%	
				2 INTI + maraviroc		86%	
<b>Diminution du nombre de jours de traitement</b>							
BREATHHER (CROI 2015, abstract 38 LB)	199	2 INTI + efavirenz	Étude randomisée 1/1	Même traitement tous les jours	ARN VIH > 50 c/mL à S48	7%	Non infériorité démontrée
				Même traitement 5 jours / 7		6%	

## RÉFÉRENCES

- (1) Fourati S, Lambert-Niclot S, Soulie C, Malet I, Valantin MA, Descours B, et al. HIV-1 genome is often defective in PBMCs and rectal tissues after long-term HAART as a result of APOBEC3 editing and correlates with the size of reservoirs. *J Antimicrob Chemother* 2012 Oct;67(10):2323-6.
- (2) Palmer S, Maldarelli F, Wiegand A, Bernstein B, Hanna GJ, Brun SC, et al. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Mar 11;105(10):3879-84.
- (3) Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A, 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 May;68(5):1169-78.
- (4) Guiguet M, Ghosn J, Duvivier C, Meynard JL, Gras G, Partisani M, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance strategy: an observational study. *AIDS* 2012 Nov 28;26(18):2345-250.
- (5) Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukobza S, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1211-6.
- (6) Pugliese P, Delpierre C, Cuzin L, Poizot-Martin I, Rey D, Saune K, et al. An undetectable polymerase chain reaction signal in routine HIV plasma viral load monitoring is associated with better virological outcomes in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2013 Jun 1;n/a.
- (7) Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, Delobelle A, Beaudoux C, Mascard L, et al. HIV-1 DNA Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Cannabis Use are Associated With Intermittent HIV Shedding in Semen of Men Who Have Sex With Men on Successful Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis* 2014 Jun 15;58(12):1763-170.
- (8) Chun TW, Murray D, Justement JS, Hallahan CW, Moir S, Kovacs C, et al. Relationship between residual plasma viremia and the size of HIV proviral DNA reservoirs in infected individuals receiving effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011 Jul 1;204(1):135-8.
- (9) Gutmann C, Cusini A, Gunthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010 Sep 24;24(15):2347-54.
- (10) Taylor S, Davies S. Antiretroviral drug concentrations in the male and female genital tract: implications for the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2010 Jul;5(4):335-43.
- (11) Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the Metabolic Effects of Ritonavir-Boosted Darunavir or Atazanavir Versus Raltegravir, and the Impact of Ritonavir Plasma Exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis* 2015 Mar 12.
- (12) Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, et al. High Incidence of Renal Stones Among HIV-Infected Patients on Ritonavir-Boosted Atazanavir Than in Those Receiving Other Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Nov 1;55(9):1262-9.
- (13) Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, et al. Cumulative exposure to ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis in patients with HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2014 May;69(5):1385-9.

- (14) Mills A, Crofoot G, Ortiz R, Rashbaum B, Towner W, Ward D, et al. Switching from twice-daily raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects: 48 weeks data. *HIV Clin Trials* 2014 Mar;15(2):51-6.
- (15) Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Jul 1;14(7):581-9.
- (16) Pozniak A, Markowitz M, Mills A, Stellbrink HJ, Antela A, Domingo P, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Jul 1;14(7):590-9.
- (17) Palella FJ, Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, van Lunzen J, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014 Jan 28;28(3):335-44.
- (18) Pinnetti C, Di Giambenedetto S, Maggiolo F, Lorenzini P, Fabbiani M, Tommasi C, et al. Simplification to co-formulated rilpivirine/emtricitabine/tenofovir in virologically suppressed patients: Data from a multicenter cohort. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19812.
- (19) Puls R, Amin J, Losso M, Phanuphak P, Nwizu C, Orrell C, et al. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014 Apr 26;383(9927):1474-82.
- (20) Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:793-802.
- (21) Molto J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, Curran A, Santos JR, et al. Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2015 Apr;70(4):1139-45.
- (22) Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martinez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:785-92.
- (23) Mondì A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafigli M, D'Avino A, Borghetti A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015 Feb 26.
- (24) Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015 Jul;15(7):775-84.
- (25) Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, Soulie C, Duvalier C, Chablais L, et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. *J Antimicrob Chemother* 2014 Jun;69(6):1648-152.

- (26) Gantner P, Koeppel C, Partisani M, Batard ML, Bernard-Henry C, Cheneau C, et al. Efficacy and safety of switching to raltegravir plus atazanavir dual therapy in pretreated HIV-1-infected patients over 144 weeks: a cohort study. *Scand J Infect Dis* 2014 Sep 17;1-8.
- (27) Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 Oct;28(10):1196-206.
- (28) Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One* 2013;8(8):e73639.
- (29) Reliquet V, Chirouze C, Allavena C, Muret P, Peytavin G, Andre-Garnier E, et al. Nevirapine-raltegravir combination, an NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2014;19(1):117-23.
- (30) Margolis DA, Brinson CC, Smith GH, de VJ, Hagins DP, Eron JJ, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. LID - S1473-3099(15)00152-8 [pii] LID - 10.1016/S1473-3099(15)00152-8 [doi]. *Lancet Infect Dis* 2015;(1474-4457 (Electronic)).
- (31) Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negro E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(7):e22003.
- (32) Paton NI, Stohr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2015 Oct;2(10):e417-ee26.
- (33) Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, Vinci C, Nozza S, Carini E, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: the MODAt trial. *AIDS* 2014 Jul 23.
- (34) Squires KE, Young B, De Jesus E, Bellos N, Murphy D, Ward D, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012 Sep;13(5):233-44.
- (35) Wohl DA, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao HH, Margolis DA, et al. Simplification to abacavir/lamivudine + atazanavir maintains viral suppression and improves bone and renal biomarkers in ASSURE, a randomized, open label, non-inferiority trial. *PLoS One* 2014;9(5):e96187.
- (36) Boffito M, Jackson A, Owen A, Becker S. New approaches to antiretroviral drug delivery: challenges and opportunities associated with the use of long-acting injectable agents. *Drugs* 2014 Jan;74(1):7-3.
- (37) Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis* 2012 May;59(5):628-35.
- (38) Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010 Sep 1;51(5):496-505.
- (39) Deti EK, Thiebaut R, Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Dupon M, Neau D, et al. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med* 2010 May;11(5):308-17.

- (40) Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
- (41) Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012 Apr 24;26(7):867-75.
- (42) Young J, Schafer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS* 2012 Mar 13;26(5):567-75.
- (43) Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, Dauchy FA, Asselineau J, Deti E, et al. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PLoS One* 2013;8(6):e66223.
- (44) Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013 May 1;207(9):1359-69.
- (45) Rodriguez-Novoa S, Labarga P, D'avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS* 2010 Apr 24;24(7):1064-6.
- (46) Poizot-Martin I, Solas C, Allemand J, Obry-Roguet V, Pradel V, Bregigeton S, et al. Renal impairment in patients receiving a tenofovir-cART regimen: impact of tenofovir trough concentration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Apr 1;62(4):375-80.
- (47) Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, et al. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study. *PLoS Med* 2015 Mar;12(3):e1001809.
- (48) Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014 Jun 28;383(9936):2222-31.
- (49) Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19490.
- (50) Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013 Jul 17;27(11):1771-8.
- (51) Peters L, Grint D, Lundgren JD, Rockstroh JK, Soriano V, Reiss P, et al. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2012 Sep 24;26(15):1917-26.
- (52) Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, De Jesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015 Apr 15.
- (53) Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Sep 1;67(1):52-8.
- (54) Fux CA, Rauch A, Simcock M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2008;13(8):1077-82.

- (55) Calmy A, Fux CA, Norris R, Vallier N, Delhumeau C, Samaras K, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009 Dec 1;200(11):1746-54.
- (56) Brown TT, Ross AC, Storer N, Labbato D, McComsey GA. Bone turnover, osteoprotegerin/RANKL and inflammation with antiretroviral initiation: tenofovir versus non-tenofovir regimens. *Antivir Ther* 2011;16(7):1063-72.
- (57) Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, Cutrell J, Zhang S, Li X, et al. The RADAR study: week 48 safety and efficacy of RAltegravir combined with boosted DARunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naive patients. Impact on bone health. *PLoS One* 2014;9(8):e106221.
- (58) McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011 Jun 15;203(12):1791-801.
- (59) Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010 Oct 15;51(8):963-72.
- (60) Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. *HIV Clin Trials* 2013 Sep;14(5):224-34.
- (61) Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, De Jesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004 Jul 14;292(2):191-201.
- (62) Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009 Nov 15;49(10):1591-601.
- (63) Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000 Mar 10;14(4):F63-F67.
- (64) Moore AL, Vashisht A, Sabin CA, Mocroft A, Madge S, Phillips AN, et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS* 2001 Sep 7;15(13):1731-3.
- (65) Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem* 2002 May 31;277(22):19247-50.
- (66) Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003 Mar 7;17(4):513-20.
- (67) Herzmann C, Arasteh K. Efavirenz-induced osteomalacia. *AIDS* 2009 Jan 14;23(2):274-5.
- (68) Fabbriani G, De Socio GV. Efavirenz and bone health. *AIDS* 2009 Jun 1;23(9):1181.
- (69) Theodorou M, Serste T, Van Gossum M, Dewit S. Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV-infected patients. *Clin Nutr* 2014 Apr;33(2):274-9.
- (70) Crutchley RD, Gathe J, Mayberry C, Trieu A, Abughosh S, Garey KW. Risk factors for vitamin D deficiency in HIV-infected patients in the south central United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 May;28(5):454-9.

- (71) Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2011 Jun 19;25(10):1305-15.
- (72) Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010 May 15;24(8):1127-34.
- (73) Van Den Bout-Van Den Beukel, Fievez L, Michels M, Sweep FC, Hermus AR, Bosch ME, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008 Nov;24(11):1375-82.
- (74) Welz T, Childs K, Ibrahim F, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 2010 Jul 31;24(12):1923-8.
- (75) Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009 Apr 27;23(7):817-24.
- (76) Moyle GJ, Hardy H, Farajallah A, McGrath SJ, Kaplita S, Ward D. Changes in bone mineral density after 96 weeks of treatment with atazanavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir plus tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naive patients with HIV-1 infection: the CASTLE body composition substudy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 Jan 1;68(1):40-5.
- (77) Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Aug 15;51(5):554-61.
- (78) Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N'Guyen T, Lajeunie E, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 2004 Mar;19(3):402-9.
- (79) Piso RJ, Rothen M, Rothen JP, Stahl M. Markers of bone turnover are elevated in patients with antiretroviral treatment independent of the substance used. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 Apr;56(4):320-4.
- (80) Haskelberg H, Mallon PW, Hoy J, Amin J, Moore C, Phanuphak P, et al. Bone mineral density over 96 weeks in adults failing first-line therapy randomized to raltegravir/lopinavir/ritonavir compared with standard second-line therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Oct 1;67(2):161-8.
- (81) Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, Waters L, Martin T, Mandalia S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2012 Jul 17;26(11):1399-401.
- (82) Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014 Jul 1;161(1):1-0.
- (83) Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19214.
- (84) Smith C, Ryom L, Monforte A, Reiss P, Mocroft A, El-Sadr W, et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19512.

- (85) Mothapo KM, Schellekens A, Van Crevel R, Keuter M, Grintjes-Huisman K, Koopmans P, et al. Improvement of Depression and Anxiety after Discontinuation of Long-Term Efavirenz Treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015 Mar 25.
- (86) Mills AM, Cohen C, Dejesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials* 2013 Sep;14(5):216-23.
- (87) Waters L, Fisher M, Winston A, Higgs C, Hadley W, Garvey L, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011 Jan 2;25(1):65-71.
- (88) Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier I, Cavassini M, Mello AF, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011 Jul 31;25(12):1481-7.
- (89) Harris M, Larsen G, Montaner JS. Exacerbation of depression associated with starting raltegravir: a report of four cases. *AIDS* 2008 Sep 12;22(14):1890-2.
- (90) Lafay-Chebassier C, Chavant F, Favreliere S, Pizzoglio V, Perault-Pochat MC. Drug-induced Depression: a Case/Non Case Study in the French Pharmacovigilance Database. *Therapie* 2015 Jun 8.
- (91) Kheloufi F, Allemand J, Mokhtari S, Default A. Psychiatric disorders after starting dolutegravir: report of four cases. *AIDS* 2015;29(13).
- (92) Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet HIV* 2015;2(4):e127-e136.
- (93) Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010 Sep;52(3):1143-55.
- (94) Matthews G, Neuhaus J, Bhagani S, Mehta S, Vlahakis E, Doroana M, et al. Baseline prevalence and predictors of liver fibrosis among HIV-positive individuals: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015 Apr;16 Suppl 1:129-36.
- (95) Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V, Tate JP, Williams PL, Seage GR, et al. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV- and hepatitis C virus-coinfected veterans. *Clin Infect Dis* 2014 Mar;58(5):719-27.
- (96) Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, Proschan M, Thomas F, Gharib AM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis in HIV-1-Monoinfected Adults With Elevated Aminotransferase Levels on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2015 Feb 13.
- (97) Kovari H, Sabin CA, Ledergerber B, Ryom L, Worm SW, Smith C, et al. Antiretroviral drug-related liver mortality among HIV-positive persons in the absence of hepatitis B or C virus coinfection: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs study. *Clin Infect Dis* 2013 Mar;56(6):870-9.
- (98) Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D'Amico R, Ligabue G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis* 2008 Jul 15;47(2):250-7.
- (99) Akhtar MA, Mathieson K, Arey B, Post J, Prevette R, Hillier A, et al. Hepatic histopathology and clinical characteristics associated with antiretroviral therapy in HIV patients without viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 Dec;20(12):1194-204.

- (100) Blanco F, Barreiro P, Ryan P, Vispo E, Martin-Carbonero L, Tuma P, et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat* 2011 Jan;18(1):11-6.
- (101) Han SH, Kim SU, Kim CO, Jeong SJ, Park JY, Choi JY, et al. Abnormal liver stiffness assessed using transient elastography (Fibroscan) in HIV-infected patients without HBV/HCV coinfection receiving combined antiretroviral treatment. *PLoS One* 2013;8(1):e52720.
- (102) Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sanchez-Parra C, de Mendoza C, et al. Liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients treated with distinct antiretroviral drugs and impact of pegylated interferon/ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2014;19(3):287-92.
- (103) Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014 May 15;28(8):1181-91.
- (104) Klein DB, Leyden WA, Xu L, Chao CR, Horberg MA, Towner WJ, et al. Declining Relative Risk for Myocardial Infarction Among HIV-Positive Compared With HIV-Negative Individuals With Access to Care. *Clin Infect Dis* 2015 Apr 15;60(8):1278-180.
- (105) Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, et al. Myocardial Infarction Among Danish HIV-Infected Individuals: Population-Attributable Fractions Associated With Smoking. *Clin Infect Dis* 2015 May 1;60(9):1415-123.
- (106) Campo R, De Jesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2013 Jun;56(11):1637-145.
- (107) Echeverria P, Bonjoch A, Puig J, Molto J, Paredes R, Sirera G, et al. Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of Once-Daily Etravirine-Based Regimen as a Switching Strategy in HIV-Infected Patients Receiving a Protease Inhibitor-Containing Regimen. Etraswitch Study. *PLoS One* 2014;9(2):e84676.
- (108) Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutierrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1697-707.
- (109) Martinez E, d'Albuquerque PM, Perez I, Pich J, Gatell JM. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine in virologically suppressed patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013 Feb;29(2):235-41.
- (110) Lake JE, McComsey GA, Hulgán TM, Wanke CA, Mangili A, Walmsley SL, et al. A randomized trial of Raltegravir replacement for protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in HIV-infected women with lipohypertrophy. *AIDS Patient Care STDS* 2012 Sep;26(9):532-40.
- (111) McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tebas P, Tierney C, Jahed NC, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* 2011 Jul 15;53(2):185-96.
- (112) McComsey GA, Daar ES, O'Riordan M, Collier AC, Kosmiski L, Santana JL, et al. Changes in fat mitochondrial DNA and function in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir DF-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: AIDS Clinical Trials Group study A5224s, substudy of A5202. *J Infect Dis* 2013 Feb 15;207(4):604-11.

- (113) Tebas P, Sension M, Arribas J, Duiculescu D, Florence E, Hung CC, et al. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naive, HIV-1-Infected adults treated with rilpivirine or Efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials. *Clin Infect Dis* 2014 Aug;59(3):425-34.
- (114) Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006 Oct 24;20(16):2043-50.
- (115) Valantin MA, Lanoy E, Bentata M, Kalmykova O, Boutekadjirt A, Allavena C, et al. Recovery of fat following a switch to nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing therapy in patients with lipoatrophy: results from the 96-week randomized ANRS 108 NoNuke Trial. *HIV Med* 2008 Oct;9(8):625-35.
- (116) Tebas P, Zhang J, Hafner R, Tashima K, Shevitz A, Yarasheski K, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother* 2009 May;63(5):998-005.
- (117) Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS* 2012 Feb 20;26(4):475-81.
- (118) Martin A, Moore CL, Mallon PW, Hoy JF, Emery S, Belloso WH, et al. HIV Lipodystrophy in Participants Randomised to Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) +2-3 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (N(t)RTI) or LPV/r + Raltegravir as Second-Line Antiretroviral Therapy. *PLoS One* 2013;8(10):e77138.
- (119) Guaraldi G, Zona S, Cossarizza A, Vernacotola L, Carli F, Lattanzi A, et al. Switching to darunavir/ritonavir monotherapy vs. triple-therapy on body fat redistribution and bone mass in HIV-infected adults: the Monarch randomized controlled trial. *Int J STD AIDS* 2014 Mar;25(3):207-12.
- (120) Valantin MA, Kolta S, Flandre P, Algarte Genin M, Meynard JL, Ponscarne D, et al. Body fat distribution in HIV-infected patients treated for 96 weeks with darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the MONOI-ANRS136 substudy. *HIV Med* 2012 Sep;13(8):505-15.
- (121) Erlandson KM, Kitch D, Tierney C, Sax PE, Daar ES, Melbourne KM, et al. Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism. *AIDS* 2014 Jun 19;28(10):1451-61.
- (122) Dejckhamron P, Unachak K, Aupibul 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* 2014 May;27(5-6):403-12.
- (123) Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Hodder SL, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004 Nov 5;18(16):2137-44.
- (124) KITAZAWA TAKA, YOSHINO YUSU, SUZUKI SATO, KOGA ICHI, OTA YASU. Lopinavir inhibits insulin signaling by promoting protein tyrosine phosphatase 1B expression. *Exp Ther Med* 2014 Sep 4;8(3):851-5.
- (125) Capel E, Auclair M, Caron-Debarle M, Capeau J. Effects of ritonavir-boosted darunavir, atazanavir and lopinavir on adipose functions and insulin sensitivity in murine and human adipocytes. *Antivir Ther* 2012;17(3):549-56.
- (126) Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999 May 7;13(7):805-10.

- (127) Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, Domingo JC, Arroyo JA, Sambeat MA, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Infect Dis* 2001 Nov 1;184(9):1197-201.
- (128) Bigoloni A, Gianotti N, Spagnuolo V, Galli L, Nozza S, Cossarini F, et al. Long-term glucose tolerance in highly experienced HIV-infected patients receiving nucleoside analogue-sparing regimens. *AIDS* 2012 Sep 10;26(14):1837-40.
- (129) Llibre JM, Cardona G, Santos JR, Andreu A, Estrada JO, Ara J, et al. Antiretroviral treatment switch strategies for lowering the costs of antiretroviral therapy in subjects with suppressed HIV-1 viremia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:215-21.
- (130) Stoll M, Kollan C, Bergmann F, Bogner J, Faetkenheuer G, Fritzsche C, et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS One* 2011;6(9):e23946.
- (131) Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, Weinstein MC, Pei PP, Freedberg KA, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Ann Intern Med* 2013 Jan 15;158(2):84-92.
- (132) Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Jun 1;51(2):163-74.
- (133) Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009 Feb 15;48(4):484-8.
- (134) Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One* 2012;7(2):e31591.
- (135) Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases* 2014 May 1;58(9):1297-307.
- (136) Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, et al. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health* 2014 May;19(5):501-13.
- (137) Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010 Nov 27;24(18):2835-40.

## Annexe : tableau synoptique des antirétroviraux commercialisés en 2015

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel au Prix CEPS TTC (€)	Précautions d'emploi
<b>INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
Abacavir Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	283	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.
Emtricitabine Emtriva®	200 mg x 1/j	160	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Lamivudine Epivir®	150 mg x 2/j Ou 300 mgx1/j	143 Ge 74	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
<b>INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
Ténofovir Viread®	245 mg x 1/j au cours d'un repas	363	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes. Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
<b>INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
			Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité.
Efavirenz Sustiva®	600 mg x 1/j au coucher	251 Ge 136	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre.
Etravirine Intelence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	502	
Névirapine Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours puis 200 mg x 2/j ou forme LP 400mgx1/j	55 223 Ge 121 121	Non-recommandé si CD4 > 400/mm <sup>3</sup> chez les hommes et > 250/mm <sup>3</sup> chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
Rilpivirine Edurant®	25 mg x 1/j au cours d'un repas	267	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel au Prix CEPS TTC (€)	Précautions d'emploi
<b>INHIBITEURS DE LA PROTEASE</b>			
	Au cours d'un repas pour tous		Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs. Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGT1A1).
Atazanavir/ritonavir Reyataz®/Norvir®	300/100 mg x 1/j ou 400 mg x 1 (sans ritonavir)	452/26 452	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons
Darunavir/ritonavir Prezista®/Norvir®	Patient naïf : 800/100 x 1 Patient prétraité : 600/100 x 2	452/26 732/52	
<b>INHIBITEUR D'INTEGRASE</b>			
Raltegravir Isentress®	400 mg x 2/j	609	Bonne tolérance clinique et biologique. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1
Dolutegravir Tivicay®	50 mg x1/j	609	Interactions avec les antiacides topiques, les sels de Ca++ et de Fer et les inducteurs enzymatiques
<b>PRÉSENTATIONS COMBINÉES</b>			
Kivexa®	1 cp	410	Association abacavir + lamivudine
Truvada®	1 cp	501	Association ténofovir + emtricitabine
Atripla®	1 cp	743	Association ténofovir + emtricitabine + efavirenz
Eviplera®	1 cp au cours d'un repas	754	Association ténofovir + emtricitabine + rilpivirine Interaction avec les iPP
Stribild®	1 cp	977	Association elvitégravir cobicistat emtricitabine ténofovir (mêmes interactions que les IP/r)
Triumeq	1 cp	929	Association dolutegravir abacavir emtricitabine

Ge : générique

Mise à jour 4 septembre 2015 d'après le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

# Chapitre 6

## Co-infections par les virus des hépatites

Le groupe d'experts n'a pas mené en 2015 de réflexion spécifique relative aux recommandations de prise en charge des personnes co-infectées par les VIH-VHC compte tenu des travaux concomitants de l'AFEF qui a rendue publique une actualisation de celles-ci le 29 mai 2015 à l'occasion de la journée « Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C ».

Le groupe adhère à ces recommandations en soulignant les points importants suivants :

- 1) il est recommandé de traiter toutes les personnes co-infectées VIH-VHC en phase chronique, quel que soit le stade de fibrose ;
- 2) il faut anticiper les interactions entre agents antiviraux, et si nécessaire adapter le traitement antirétroviral lorsque cela est possible ;
- 3) malgré ces risques d'interactions, il existe dans la plupart des situations des options thérapeutiques anti-VHC orales « simples » permettant de traiter les patients ;
- 4) les choix thérapeutiques doivent être réalisés en RCP associant notamment un hépatologue et un spécialiste du VIH ;
- 5) l'éradication virale ne doit pas conduire à l'arrêt de la surveillance hépatique au long cours des patients ayant initialement une fibrose sévère ou une stéatose, incluant le dépistage du CHC.
- 6) il est recommandé de mettre en place des actions de prévention pour limiter les risques de recontamination par le VHC après obtention d'une éradication virale C ;
- 7) en l'absence de données il est recommandé que le traitement des hépatites C aiguës (sans clairance virale spontanée) par agents antiviraux directs se fasse dans le cadre d'essais thérapeutiques ou d'observatoire [Cohorte Hepaviv] ; en dehors de ces situations une dérogation auprès de l'assurance maladie doit être sollicitée.

Les recommandations 2013 de prise en charge des personnes co-infectées par les VIH-VHB restent d'actualité.

**Le détail des combinaisons recommandées est disponible via les liens suivants :**

- <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2015-juin-Recommandations-AFEF-Hepatite-C.pdf>
- [http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws\\_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20Hépatite%20C%20Juin%202015.pdf](http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20Hépatite%20C%20Juin%202015.pdf)

# Chapitre 9

## Désir d'enfant et grossesse

### Introduction

La santé reproductive, incluant la contraception et le désir de devenir parents, occupe une place importante chez les femmes et hommes vivant avec le VIH. Avoir des enfants est une aspiration totalement légitime.

Malgré l'expérience, les stratégies antirétrovirales continuent à susciter des questions difficiles, notamment pour optimiser les bénéfices et minimiser les risques liés à l'exposition du fœtus à ces traitements prolongés. Par ailleurs, des défauts d'accès aux soins et tout particulièrement aux consultations préconceptionnelles perdurent.

Ce chapitre aborde : le projet d'enfant (prise en charge préconceptionnelle, place de l'assistance médicale à la procréation et de la procréation naturelle), le dépistage du VIH dans le cadre de la procréation, la contraception et l'interruption volontaire de grossesse, la prise en charge des femmes enceintes et la prévention de la transmission mère-enfant.

### Désir d'enfant

Le désir d'enfant doit être abordé précocement dans le suivi d'une personne vivant avec le VIH, afin de lui permettre d'anticiper la baisse de fertilité liée à l'âge, de prendre des décisions présentes ou futures et de limiter les prises de risque par ignorance. Dès que la personne ou le couple manifeste son désir d'enfant, il doit recevoir des informations et des conseils adaptés à sa situation, en vue de préserver la santé des membres du couple et du futur enfant, au cours d'une consultation préconceptionnelle réalisée par une équipe gynéco-obstétricale et/ou d'AMP spécialiste du VIH. Les COREVIH ont une place dans l'organisation de ce dispositif préconceptionnel et dans l'orientation des couples vers des équipes assurant ce suivi. La discussion doit aborder aussi bien les indications ou choix thérapeutiques que les modalités de la conception.

Un objectif fondamental est la prévention de la transmission sexuelle au sein du couple. Selon le(s) membre(s) du couple porteur(s) du VIH, plusieurs approches sont possibles. L'AMP et la procréation naturelle peuvent être discutées en fonction de l'évaluation : a) des risques de transmission du VIH ; b) de la fertilité et c) des méthodes de protection utilisées par le couple. Lorsque la femme est séropositive pour le VIH et l'homme séronégatif, l'auto-insémination répond à cet objectif ; l'AMP ne sera nécessaire que s'il existe une infertilité. Lorsque l'homme est séropositif, l'AMP est la méthode de référence ; la procréation naturelle, à discuter avec le couple, peut être envisagée lorsque des conditions optimales de sécurité sont réunies. La procréation naturelle peut aussi être discutée lorsque la femme est séropositive.

Ainsi, les deux circonstances, parfois concomitantes, pouvant mener un couple à demander une AMP dans le contexte de séropositivité VIH, sont la prévention de la transmission virale au sein du couple et le traitement d'une infertilité.

### *Données actuelles*

#### *Données épidémiologiques sur la transmission sexuelle et la procréation*

Des équipes ont rapporté l'absence de transmission virale au sein de couples ayant eu des rapports sans préservatif dans des conditions précises : traitement antirétroviral pris avec une observance très bonne, charge virale plasmatique indétectable depuis plus de 6 mois, absence de

toute infection génitale chez les deux partenaires. Dans une méta-analyse (1), sur 2 848 personnes-années de suivi sans utilisation ou avec utilisation inconstante de préservatifs, il n'y a eu aucun cas de contamination du partenaire lorsque le patient traité avait une charge virale documentée <400 copies/mL (IC à 95 % = 0-0,01). L'étude permet d'estimer que le risque est inférieur à 1/10 000 par an dans ces conditions.

### **Données virologiques**

L'ARN-VIH est détecté dans le liquide séminal de 90% des hommes non traités, à des niveaux compris entre 50 et  $10^7$  copies/mL. Dans le sperme, le VIH est retrouvé sous forme de particules virales libres (ARN viral) dans le liquide séminal et sous forme de virus intégré à l'ADN cellulaire (ADN proviral) dans les leucocytes. La possibilité d'une infection du spermatozoïde lui-même par le VIH est très improbable au vu des données biologiques et épidémiologiques. C'est d'ailleurs le rationnel pour utiliser l'AMP après « lavage de sperme » comme moyen de prévention de la transmission.

Un traitement antirétroviral efficace réduit la charge virale séminale de façon spectaculaire en quelques semaines, avec un délai par rapport à la réduction de la charge virale plasmatique. Des discordances sont parfois observées, la charge virale séminale pouvant rester détectable plusieurs mois après être devenue indétectable dans le sang (2). Plusieurs facteurs ont été décrits comme étant associés à la réplication locale dans le compartiment génital :

- 1) les infections ou inflammations génitales, même asymptomatiques ;
- 2) la faible diffusion de certains ARV, notamment le lopinavir, l'amprénavir et l'enfuvirtide, par opposition aux INTI (ténofovir et abacavir compris) et INNTI qui atteignent des concentrations proches des concentrations cibles dans le tractus génital ;
- 3) le niveau de déficit immunitaire reflété par un nadir de CD4 bas et le niveau élevé d'un réservoir viral cellulaire sanguin doivent inciter à la prudence en cas de nadir de CD4 < 250 /mm<sup>3</sup> (souvent associé à un taux sanguin élevé d'ADN VIH-1)(3).

Des études effectuées en particulier dans le cadre de l'AMP indiquent que la présence du VIH dans le sperme est peu fréquente chez des hommes ayant une charge virale sanguine indétectable au long cours (3 à 5 % des patients) (4). Toutefois, la recherche de virus peut être négative sur un éjaculat et positive sur le suivant (5,6). L'étude EVARIST menée chez des HSH traités efficacement confirme ces données (3): lorsque la CV était indétectable dans le sang (inférieure à 50 copies/mL), elle l'était dans le sperme dans 92 % des cas. Dans les 8 % de cas restants, la charge virale séminale était très basse (médiane à 145 copies/mL), associée à un niveau élevé d'ADN VIH-1 dans le sang et elle n'était pas influencée par la présence d'IST. On ne sait pas si ces niveaux faibles de charge virale séminale peuvent être à l'origine d'une contamination. Chez la femme, la présence de virus dans les sécrétions cervicovaginales de femmes séropositives a été moins étudiée. Elle est également corrélée à la charge virale plasmatique (7,8), mais le VIH peut être présent dans les sécrétions génitales même si la charge virale sanguine est indétectable (6).

### **Données sur la fertilité**

La fertilité de la femme diminue à partir de 35 ans. Par ailleurs, certains auteurs ont rapporté une fréquence accrue d'insuffisance ovarienne chez les femmes infectées par le VIH par rapport à des femmes non infectées du même âge (9); d'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette différence.

## **Prise en charge préconceptionnelle de la femme vivant avec le VIH**

Le projet de grossesse n'est pas toujours explicite, mais il faut y penser chez toute femme en âge de procréer, pour anticiper une prise en charge adaptée. Les praticiens doivent expliquer les possibilités de procréation naturelle, l'auto-insémination et l'AMP et évaluer la fertilité.

L'évaluation initiale comporte l'analyse des éléments suivants :

- la situation médicale VIH : antécédents, état clinique et immuno-virologique ;
- les traitements ARV et leur historique (motifs de changements, intolérances, résistances) ;
- les statuts sérologiques VHB et VHC ;
- le contexte de fertilité : grossesses précédentes, antécédents gynécologiques, antécédents de paternité ou d'infertilité chez le partenaire, âge de la femme ;
- la relation du couple, la connaissance de la séropositivité par le conjoint, son statut sérologique.

Le praticien doit répondre aux questions du couple et lui fournir des informations fondamentales :

- la grossesse n'est pas un facteur aggravant l'évolution de l'infection par le VIH ;
- le risque principal est la transmission du virus de la mère à l'enfant ;
- les traitements ARV sont une prévention très efficace contre la **transmission mère-enfant (TME)** s'ils sont pris régulièrement ; les risques d'effets indésirables pour la mère et l'enfant sont faibles mais non nuls ;
- un suivi régulier est nécessaire pendant la grossesse, puis chez l'enfant pendant les premiers mois de vie.

### **Choix des stratégies thérapeutiques**

#### *Préparation de la grossesse*

Dans le cadre d'un projet de grossesse exprimé, chez une femme sous traitement, il faut anticiper et choisir des molécules compatibles avec la grossesse (Cf.paragraphe « Grossesse »). Chez une femme qui n'est pas encore traitée, il faut proposer la mise en route d'un traitement antirétroviral pour trois raisons :

1) l'intérêt de la femme elle-même à long terme (Cf.chapitre « Traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1 chez l'adulte ») ;

2) réduire au maximum le risque de TME ;

3) réduire le risque de transmission au conjoint en cas de rapport sexuel sans préservatif. De plus, il faut s'assurer de leur tolérance et de leur efficacité avant le début de la grossesse.

Il est aussi conseillé, comme pour toute femme, de mettre à jour les vaccinations : rubéole-oreillons-rougeole, sous contraception, en cas de sérologie rubéole négative (sauf si elles ont déjà été correctement vaccinées deux fois dans leur vie ou en cas de déficit immunitaire franc), hépatite B (en cas de sérologie négative ou taux d'anticorps non protecteur, Cf. paragraphe « Vaccinations »), **la coqueluche en l'absence de rappel de moins de 10 ans** (Cf. calendrier vaccinal 2015), de prescrire une supplémentation en acide folique (0,4 mg/jour à débiter au moins 2 mois avant la conception et à poursuivre jusqu'au deuxième mois de grossesse) et d'encourager l'arrêt de l'alcool, du tabac et d'autres drogues.

#### *Situations dans lesquelles une grossesse est déconseillée*

Comme pour toute femme atteinte d'une pathologie chronique, plutôt que de formuler des contre-indications formelles et définitives, il est parfois nécessaire de conseiller de différer la conception : infection opportuniste en cours, maladie sévère surajoutée (cancer, insuffisance hépatique ou rénale, cardiopathie...), situation d'échec virologique sans perspective à court terme de bénéficier d'un traitement efficace (multirésistance du VIH, intolérances sévères aux traitements disponibles...), situation sociale critique, usage de stupéfiants ou alcoolisme. L'avis du médecin sera d'autant mieux entendu qu'il proposera un accompagnement d'équipe pour améliorer les problèmes rencontrés par la femme et/ou par le couple, ce qui lui permettra d'espérer concevoir un enfant dans les meilleures conditions.

## **Prise en charge préconceptionnelle de l'homme vivant avec le VIH**

Les praticiens doivent expliquer les possibilités de procréation naturelle et d'AMP et doivent évaluer la fertilité.

Dans les cas particuliers où une pathologie grave évolutive (liée ou non au VIH) compromet le pronostic vital, il faut mettre en garde avec empathie le couple quant aux conséquences possibles pour l'enfant, comme pour toute pathologie.

Il n'existe pas de transmission verticale père-enfant du VIH. Les traitements actuels du VIH n'ont pas de retentissement connu sur la descendance.

### **Le cas des hépatites virales : co-infections et procréation**

L'évaluation virologique et hépatique doit être effectuée avant la conception. Il faut informer du risque de transmission du VHB (plus exceptionnellement du VHC) au sein du couple et de la mère à l'enfant, ainsi que des toxicités médicamenteuses, notamment de la ribavirine. En cas d'infection par le VHB, il est nécessaire de vacciner le conjoint s'il n'est pas immunisé.

### *Spécificités chez la femme*

Un traitement de l'infection par le VHC doit être envisagé avant la grossesse, selon les recommandations de la HAS en 2014<sup>5</sup> et celles de l'AFEF de juin 2015<sup>6</sup>. La ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse et durant les 4 mois qui la précèdent, car elle est mutagène, génotoxique et tératogène chez l'animal. Il n'existe pas encore de données sur l'utilisation des nouveaux médicaments de l'hépatite C chez des femmes enceintes ou allaitantes. Il est donc recommandé par l'AFEF de ne pas utiliser les agents antiviraux directs au cours de la grossesse et de l'allaitement et d'arrêter les anti-viraux anti VHC si une grossesse survient en cours de traitement.

En cas d'infection par le VHB, le traitement doit inclure ténofovir et emtricitabine/lamivudine (Cf. chapitre « Traitement antirétroviral »).

### *Spécificités chez l'homme*

Le VHC peut être détecté dans le liquide séminal, mais il est peu contaminant, ce qui explique probablement que la transmission sexuelle de ce virus est rare et le plus souvent associée à des circonstances particulières (exposition au sang lors du rapport sexuel). Il n'y a pas de transmission VHC directe père-enfant. La ribavirine doit être arrêtée par le père 7 mois avant la conception. Lorsque l'indication thérapeutique ne peut être différée, il est possible de réaliser une congélation du sperme avant traitement, en l'absence de contre-indication à la procréation.

L'ADN du VHB est détectable dans le liquide séminal et l'infectiosité du sperme d'hommes porteurs du VHB est démontrée. Certains travaux ont rapporté l'intégration d'ADN du VHB dans le génome des spermatozoïdes, voire une possibilité de transmission verticale à travers la lignée germinale à l'embryon. En cas d'infection par le VHB, le traitement doit inclure ténofovir et emtricitabine/lamivudine (cf. chapitre « Traitement antirétroviral »).

## **Procréation naturelle**

La place de la procréation naturelle a fortement évolué du fait des progrès des traitements ARV et des données récentes sur les très faibles risques de transmission. En pratique, la situation diffère selon que le couple utilise systématiquement ou non les préservatifs et selon le membre du couple qui est infecté par le VIH.

La procréation naturelle est désormais considérée comme une alternative à l'AMP.

Le principal risque de la procréation naturelle est d'être mise en œuvre par des couples mal informés ne respectant pas les conditions pour limiter le risque de transmission sexuelle. La procréation naturelle pourra être envisagée après une évaluation comportant l'analyse :

- des conditions virologiques : traitement antirétroviral au long cours avec bonne observance et charge virale plasmatique indétectable depuis au moins 6 mois chez le partenaire séropositif ;
- des conditions locales : absence d'infection, d'inflammation et de plaie génitale chez les deux partenaires (confirmée au besoin avec l'aide de prélèvements microbiologiques), expliquer l'importance d'éviter les irritations des muqueuses (conseiller éventuellement l'emploi d'un gel lubrifiant à base d'eau ne contenant pas de spermicide) ;
- conditions de fertilité : interrogatoire, mise en évidence et repérage de l'ovulation (par auto-observation, courbe de température, tests biochimiques, voire échographie), spermogramme, spermocytogramme et spermoculture, explorations chez la femme en cas d'antécédents d'infertilité, d'infection pelvienne, ou d'âge > 35 ans. Ces explorations seront prescrites par le praticien au cas par cas lors d'une consultation préconceptionnelle (échographie, dosages hormonaux, test postcoïtal, hystérosalpingographie). En cas d'infertilité, une orientation en AMP est nécessaire.

Cette préparation à la procréation doit se faire avec un accompagnement médical en lien avec un spécialiste de l'AMP ou d'un gynécologue-obstétricien et justifie une séance d'hospitalisation de jour, comportant le bilan, l'éducation thérapeutique, le soutien psychologique.

<sup>5</sup> [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih\\_actualisations2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih_actualisations2014.pdf)

<sup>6</sup> [http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws\\_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20H%C3%A9patite%20C%20Juin%202015.pdf](http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20H%C3%A9patite%20C%20Juin%202015.pdf)

## **Quelle est la place en 2015 pour d'autres mesures visant à diminuer le risque de transmission du VIH dans le couple ?**

Lorsque le couple, après avoir été bien informé sur les connaissances actuelles concernant les risques et les options (AMP ou procréation naturelle) opte pour la procréation naturelle, la principale recommandation est d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable au long cours (plus de 6 mois) chez le/la partenaire vivant avec le VIH, par un traitement antirétroviral.

### **PrEP**

(voir Actualisation 2015 des recommandations du groupe d'experts relatives à la PrEP)<sup>7</sup>

Le groupe d'experts recommande de ne pas prescrire une PrEP dans le seul objectif d'une procréation naturelle dans le cadre de couples séro-différents. Dans cette situation, l'alternative à l'AMP reste en effet l'obtention et le maintien de l'indétectabilité de la charge virale plasmatique du partenaire vivant avec le VIH grâce au traitement antirétroviral au long cours. Si cette indétectabilité est atteinte, il n'y a pas lieu de prescrire une PrEP.

En l'absence de contrôle de la charge virale, le groupe d'experts déconseille la procréation naturelle et conseille l'utilisation systématique des préservatifs. Dans cette situation, l'aide médicale à la procréation (AMP) offre la meilleure sécurité en matière de prévention de la transmission virale dans le couple dans le cas où l'homme est VIH +. Si la femme est VIH +, l'auto-insémination permet d'éviter le risque de transmission dans le couple, mais elle laisse entière la question du risque de TME. Si le couple fait part de son choix d'avoir des rapports sans préservatifs, il doit être accompagné ; la prescription éventuelle d'une PrEP répond alors à la situation plus générale des mesures de réduction de risque qu'il convient de discuter avec le couple selon chaque situation individuelle.

### **Charge virale séminale**

Certaines équipes envisagent de mesurer la charge virale séminale (hors nomenclature) dans le cadre d'une procréation naturelle afin d'éviter une prise de risque en cas de réplication locale persistante. Cela permettrait de dépister les rares cas où le traitement n'est pas efficace sur l'excrétion du VIH dans le sperme malgré une charge virale sanguine indétectable. Cependant, un résultat ponctuellement négatif n'exclut pas une excrétion virale intermittente. Par conséquent, il n'est pas recommandé, dans l'état actuel des connaissances, de généraliser ces tests hors du contexte de l'AMP.

### **Rapports ciblés**

Jusqu'à présent, les couples séro-différents étaient encouragés à limiter les rapports sans préservatifs au seul but de procréation, en ciblant la période fertile du cycle. Cette attitude s'intègre dans une approche de prévention en ayant pour but de limiter le nombre de rapports potentiellement exposants et ce sans entraîner de coût financier (10). Toutefois, l'intérêt de limiter les rapports sans préservatifs n'est pas démontré en cas de « TasP » bien mené, par conséquent les experts estiment qu'il s'agit désormais d'un choix à laisser à la libre appréciation du couple. Lorsque le membre VIH+ du couple a une charge virale détectable ou indétectable depuis moins de 6 mois, les rapports ciblés gardent en revanche une place dans une logique de réduction de risques.

Au total, le praticien expose au couple l'état des connaissances et les différentes possibilités adaptées à sa situation en fonction des résultats de l'évaluation effectuée (Cf. *supra*). Le choix requiert la coopération du médecin, de l'équipe médicale et du couple, en particulier du partenaire séronégatif.

Ces informations doivent être intégrées à un dialogue d'ensemble sur la sexualité, la prévention et la procréation dans le contexte de la séropositivité. Cet accompagnement ne peut s'envisager qu'au cas par cas et lors d'entretiens en face-à-face.

<sup>7</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Actualisation 2015. Prophylaxie pré-exposition. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. [http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/experts-vih\\_prep2015.pdf](http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/experts-vih_prep2015.pdf)

Dans tous les cas, un suivi de la sérologie VIH chez le partenaire non infecté est recommandé. Ce suivi doit être au minimum tous les 6 mois et rapproché si la charge virale de la PVVIH n'est pas contrôlée et lorsqu'il s'agit d'une femme devenant enceinte par précaution vis-à-vis de l'enfant à naître.

Les experts notent le faible niveau de preuve de ces recommandations et souhaitent la constitution d'une cohorte prospective de couples sérodifférents engagés dans la procréation naturelle.

## **Cas où les deux partenaires sont infectés par le VIH**

Lorsque les deux membres du couple sont infectés par le VIH, la procréation naturelle expose à un risque éventuel de surcontamination. Cependant, ce risque, mal défini, serait marginal en dehors des couples dont l'un des membres présente une réplication virale forte avec des souches virales résistantes. La procréation naturelle est donc une option satisfaisante pour les couples dont les deux conjoints sont traités au long cours et ont une charge virale sanguine indétectable.

### **Auto-insémination**

Elle s'adresse aux couples où seule la femme est infectée par le VIH, qui ne souhaitent pas avoir de rapports sans préservatifs, et en l'absence d'infertilité. L'« auto-insémination » permet d'éviter tout risque de transmission virale de la femme à l'homme.

### **Description de l'auto-insémination**

La technique consiste à récupérer le sperme soit dans le préservatif masculin ou féminin (sans spermicide) après un rapport avec préservatif, soit dans un réceptacle (par exemple un verre). Le recueil dans le préservatif masculin pourrait être moins efficace en raison de la présence de spermicides dans certains préservatifs lubrifiés, laquelle est signalée par les fabricants disposant de la NF (à vérifier auprès du pharmacien) mais aussi en raison de l'adhésion du sperme aux parois du préservatif.

Le sperme peut être prélevé dans une seringue de 10 (ou tout autre moyen) et déposé au fond du vagin.

Le repérage de la période féconde est un élément important à expliquer au couple, en partant des bases de la physiologie du cycle menstruel afin qu'il sache à quel moment pratiquer ces auto-inséminations. Une courbe ménothermique peut aider à cibler les tentatives dans les 2 ou 3 jours qui précèdent la montée thermique. La courbe de température peut être remplacée par des bandelettes urinaires détectant l'ovulation (problèmes de coût). Pour certains, l'étude de la compatibilité sperme-glaire cervicale, examen très simple réalisé après l'auto-insémination, est utile pour évaluer sa potentielle efficacité. En cas de cycles très irréguliers, un monitoring échographique de la croissance folliculaire peut être utile pour cibler la date de l'ovulation.

Il faudra tenir compte de l'âge et des antécédents de la femme. Pour une femme jeune (< 35 ans), un délai d'un an semble raisonnable pour envisager un bilan de stérilité en cas d'échec des auto-inséminations ou des tentatives de procréation naturelle. En cas d'antécédents d'infertilité, ou de pathologie pourvoyeuse de stérilité (par exemple maladie connue des trompes), ou lorsque l'âge est > 35 ans, un bilan initial de fertilité est recommandé d'emblée.

## **Assistance médicale à la procréation (AMP)**

L'AMP répond à deux objectifs, qui peuvent être associés :

- traiter une éventuelle infertilité ;
- permettre au couple de procréer tout en continuant d'utiliser le préservatif pour limiter le risque de transmission résiduelle du VIH.

L'AMP peut donc être indiquée, qu'un partenaire soit infecté ou les deux. Dans le contexte récent d'élargissement des indications de traitement antirétroviral, le traitement est recommandé dans les couples en demande d'AMP où seul l'un des partenaires est infecté par le VIH.

## Données actuelles

Pour les couples sérodifférents où l'homme est infecté par le VIH, la sécurité de l'AMP avec sperme préparé (« lavé ») est documentée. Une étude européenne (11) n'a trouvé aucun cas de transmission chez 938 femmes, donc un risque de contamination de 0 (Intervalle de confiance à 95 % (IC) = 0-0,09 %) et une étude italienne n'a trouvé aucune contamination sur 367 couples avec 1 365 cycles (IC 95 %, 0-0,18 pour 100 cycles)(12).

L'AMP est réalisée à l'aide d'une fraction de spermatozoïdes séparés du liquide séminal et des autres cellules du sperme, puis lavés. Aucune contamination d'enfant n'a été rapportée à ce jour.

Lorsque la femme est infectée par le VIH, il n'a jamais été montré de risque de contamination de l'enfant *via* l'ovocyte. Le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant après une AMP est donc celui de toute grossesse chez une femme infectée.

## Modalités d'AMP

Lorsque c'est l'homme qui est infecté, une sélection des spermatozoïdes est effectuée. Une partie de l'échantillon fait l'objet d'une analyse virologique, une autre est congelée pour être utilisée si la recherche de virus est négative.

En cas de VIH-2, l'analyse virologique ne peut être réalisée que dans un laboratoire de référence du VIH-2.

Un bilan de fertilité est réalisé chez les deux partenaires. Pour l'homme sont proposés un spermogramme, un examen clinique et parfois un bilan plus approfondi. Pour la femme, sont évalués l'utérus et les trompes (hystérosalpingographie, échographie, éventuellement hystérocopie et coelioscopie) et la réserve ovarienne (dosages sanguins hormonaux et échographie). Les sérologies exigées avant toute AMP sont : syphilis, VIH, VHC et VHB chez les deux partenaires, rubéole et toxoplasmose chez la femme.

La méthode la plus simple est l'insémination artificielle intra-utérine (IIU), qui consiste à déposer les spermatozoïdes dans la cavité utérine. Les chances de succès sont d'environ 15-20% par cycle. Les cycles peuvent être répétés tous les mois ou deux mois jusqu'à six fois.

La fécondation *in vitro* (FIV) consiste en une stimulation ovarienne forte, suivie d'une ponction transvaginale sous échographie, puis d'une mise en présence des spermatozoïdes et des ovules. En cas de sperme très déficient, on propose la technique de FIV par micro-injection des spermatozoïdes (ICSI = Intra-Cytoplasmic Sperm Injection), un seul spermatozoïde est injecté dans chaque ovocyte. Les embryons obtenus par FIV ou par ICSI sont transférés dans l'utérus après culture au laboratoire. Les chances de grossesse de la FIV et de l'ICSI sont de 25 à 35% par cycle. On peut faire deux ou trois tentatives par an. L'Assurance-maladie prend en charge un maximum de quatre tentatives. Le transfert des éventuels embryons congelés permet de donner des chances supplémentaires à chaque tentative.

## Conditions de l'AMP

Comme pour les autres couples infertiles, l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme ou de sa réserve ovarienne. Les protocoles sont contraignants pour la femme, que l'indication soit féminine ou masculine. C'est souvent la répétition des cycles qui permettra d'obtenir la grossesse. La politique générale en AMP est de diminuer le risque de grossesses multiples qui favorisent les pathologies périnatales, notamment un taux élevé de prématurité.

## État des pratiques

L'AMP pour les patients infectés par le VIH est proposée dans 11 régions en France (dont les Antilles). Selon l'Agence de la biomédecine, l'activité d'AMP en contexte viral VIH diminue progressivement<sup>8</sup>. En France, 753 tentatives (insémination, FIV/ICSI, transfert d'embryon congelé) ont été réalisées en 2012 dans un contexte de VIH, aboutissant à la naissance de 114 enfants. Il est signalé qu'aucun enfant n'est infecté par VIH. L'activité d'AMP en contexte viral VIH concerne désormais pour moitié des femmes infectées et majoritairement des couples infertiles. Elle représente moins de 1% du total des tentatives d'AMP intraconjugales. Les taux de grossesse sont moins bons

<sup>8</sup> <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>

lorsque la femme est infectée que lorsqu'il s'agit de l'homme. Seulement la moitié des couples pris en charge dans un centre d'AMP et concernés par le VIH aura finalement un enfant. Par ailleurs, selon les données de la cohorte EPF, environ 4% des femmes enceintes séropositives pour le VIH ont eu recours à un traitement d'infertilité pour obtenir leur grossesse.

Les difficultés sont celles habituellement rencontrées en AMP. Selon l'Agence de la biomédecine il existe un bon équilibre entre l'offre et la demande mais une couverture incomplète du territoire. Notamment, les délais de prise en charge demeurent longs (jusqu'à 18 mois), mais sont comparables à ceux de l'AMP hors du contexte viral et comprennent la phase d'exploration du couple, la stabilisation éventuelle de la situation clinique pour que tous les critères d'acceptabilité soient validés.

Le taux de succès diminue nettement avec l'âge, notamment à partir de 35 ans. Au-delà de 38 ans, il est fréquent que l'AMP ne soit plus possible du fait d'une réserve ovarienne insuffisante. On conseille donc de ne pas différer la réalisation du projet d'enfant lorsque celui-ci semble mûr au sein du couple, et que le contrôle de l'infection à VIH et des éventuelles co-infections est satisfaisant.

### **Options en cas d'anomalies extrêmes du sperme**

Dans les cas extrêmes d'absence de spermatozoïde dans l'éjaculat, l'équipe peut apprécier au cas par cas la faisabilité d'une ICSI après exploration chirurgicale avec un prélèvement de spermatozoïdes dans l'épididyme ou le testicule (13) associé à une technique de lavage du spermatozoïde sur goutte.

### **Don de gamètes**

Le recours à des gamètes de donneur(se) (indemne de toute infection à VIH, VHC, VHB) est une alternative pour les couples dont l'un des membres présente une stérilité non traitable. Ces couples doivent pouvoir être pris en charge comme les autres couples stériles sans discrimination. Le don d'ovocyte étant insuffisamment développé en France, certains couples consultent à l'étranger en cas d'insuffisance ovarienne.

### **En pratique : conditions d'accès à l'AMP applicables aux couples concernés par le VIH (Cf. encadré)**

Les conditions générales de l'AMP et celles spécifiques au risque viral sont définies par les lois de bioéthique de 2011<sup>9</sup> et encadrées par les règles de bonnes pratiques en AMP de l'Agence de la biomédecine<sup>10</sup>. Cet arrêté de bonnes pratiques est en cours de révision et sa nouvelle version est attendue d'ici la fin 2015. Les actes de virologie et d'AMP sont pris en charge à 100% par l'Assurance-maladie (demande spécifique distincte de celle de l'ALD pour l'infection par le VIH). Les bénéficiaires de l'aide médicale d'État ne sont pas éligibles. Aucune tentative n'est prise en charge au-delà du 43<sup>e</sup> anniversaire de la femme.

La prise en charge est pluridisciplinaire, comportant un accompagnement psychologique et par le médecin qui suit l'infection à VIH. Les experts soulignent que l'infection à VIH ne doit pas mener à une discrimination dans la prise en charge en AMP.

---

<sup>9</sup> <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102&dateTexte=&categorieLien=id>

<sup>10</sup> reprises dans l'arrêté du 11 avril 2008, <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/qualite-rbp-amp.aspx>

## Conditions de bonnes pratiques en AMP selon l'arrêté du 11 avril 2008

### **Conditions habituelles d'accès à l'AMP hors du contexte viral :**

- couple stable (homme et femme), marié ou ayant une vie commune ;
- les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer.

### **Conditions particulières d'accès pour une AMP à risque viral :**

#### Homme infecté par le VIH-1 :

- suivi régulier de l'infection à VIH, traité ou non, sans pathologie grave évolutive ;
- nombre de lymphocytes CD4 > 200/mm<sup>3</sup>, sauf exception médicalement justifiée, sur deux prélèvements espacés de 3 mois et dans les 6 mois précédant l'AMP ;
- en cas de traitement par ARV, ARN-VIH plasmatique contrôlé et stable dans les 6 mois précédant l'AMP ;
- charge virale du liquide séminal < 100 000 copies/mL ;
- si charge virale détectable dans le liquide séminal, absence de détection virale (ARN-VIH ou ADN-VIH) dans la fraction finale de spermatozoïdes ;
- le choix de la technique d'AMP sera fonction du bilan de fertilité du couple ;
- la femme doit être séronégative pour le VIH dans les 15 jours précédant l'AMP (couples sérodifférents) ;
- le suivi sérologique sera effectué à 1, 3 et 6 mois après l'AMP et, en cas de grossesse, en période périnatale ;
- il n'y a pas de suivi spécialisé de l'enfant si la mère est séronégative à l'accouchement.

#### Femme infectée par le VIH-1 :

- suivi trimestriel de l'infection à VIH, traitée ou non, sans pathologie grave évolutive (CD4, CV) ;
- nombre de lymphocytes CD4 > 200/mm<sup>3</sup>, sauf exception médicalement justifiée, sur deux prélèvements espacés de 3 mois et dans les 6 mois précédant l'AMP ;
- en cas de traitement antirétroviral, ARN-VIH plasmatique contrôlé et stable dans les 6 mois précédant l'AMP ;
- suivi obstétrical et prise en charge de l'enfant à la naissance, adaptés à l'infection à VIH, organisés avant la mise en œuvre de l'AMP.

#### Dans tous les cas :

- engagement du couple à une sexualité protégée ;
- prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée à valider la demande.

Dans le cadre de la prochaine révision de l'arrêté de bonnes pratiques, les experts demandent la suppression de la phrase « engagement du couple à une sexualité protégée », qui ne s'applique plus aux couples qui font appel à l'AMP pour une infertilité alors que le conjoint PVVIH a une charge virale indétectable au long cours.

## **Demandes d'adoption**

L'adoption d'un enfant peut être envisagée lorsque les recours en AMP sont épuisés, ou bien par choix. L'agrément d'adoption ne doit pas être refusé au seul motif d'une infection par le VIH. Il n'y a d'ailleurs pas d'obligation à révéler son statut VIH lors d'une demande d'agrément et il n'est en aucun cas mentionné sur le certificat médical d'aptitude.

## **Contraception**

Dans l'étude Vespa2 parue récemment, la moitié des femmes vivant avec le VIH ont un besoin de contraception fiable et bien tolérée, qui est insuffisamment couvert (14). La question des interactions entre contraceptifs hormonaux et ARV est un des éléments importants pour le choix (Cf. annexe « Interactions médicamenteuses »)(15).

## Le préservatif

Le préservatif a l'intérêt de protéger contre la transmission du VIH et des autres IST. Dans certains couples sérodifférents très conscients de ce risque, le préservatif sera utilisé lors de chaque rapport et pourra faire office de méthode contraceptive avec une très bonne efficacité (97% en cas d'utilisation parfaite). Il faut informer la patiente de la possibilité d'utiliser en rattrapage une contraception d'urgence en cas de rupture ou de glissement du préservatif.

## La contraception d'urgence

L'efficacité de la contraception d'urgence par levonorgestrel (Norlevo® ou générique) est diminuée en cas de prise simultanée d'efavirenz ou de névirapine. Pour conserver une même efficacité, on peut doubler la dose de Levonorgestrel en donnant deux comprimés à 1,5 mg. L'efficacité de l'ulipristal (Ellaone®) est également diminuée en cas de prise de médicaments inducteurs enzymatiques. Il ne faut pas oublier le DIU, la plus efficace des méthodes de contraception d'urgence, qui conserve toute son efficacité malgré l'infection par le VIH, jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel.

## La contraception œstroprogestative

La contraception œstroprogestative, quel que soit son mode d'administration (pilule, patch, anneau vaginal), est utilisable sans restriction du fait de l'infection par le VIH.

Cependant, les interactions avec les ARV, notamment la névirapine, l'efavirenz, le darunavir/r et le lopinavir/r, peuvent réduire l'efficacité contraceptive en raison d'une diminution des taux plasmatiques de la composante progestative, car l'efficacité contraceptive est liée essentiellement à l'activité antigonadotrope du progestatif. Le ritonavir entraîne la diminution de concentration de l'éthinyl-œstradiol et des progestatifs qui ont été étudiés (norgestimate, norethindrone, norelgestromin, levonorgestrel) par induction du cytochrome P450.

L'utilisation d'atazanavir boostée par le ritonavir augmente fortement la concentration du progestatif norgestimate mais diminue celle de l'éthinyl-œstradiol (EE). Concernant la combinaison fixe elvitegravir/cobicistat/ tenofovir/emtricitabine (Stribild®), il y a une réduction de la concentration d'EE et une forte augmentation de celle du progestatif 17-deacetyl norgestimate. Une option envisageable est d'associer ces associations antirétrovirales avec une pilule œstroprogestative contenant 30 microg d'éthinyl œstradiol (15).

Les études publiées sur les interactions entre éthinylestradiol, progestatifs et ARV sont des études de pharmacocinétique portant sur de faibles effectifs et aucune étude n'a évalué le retentissement de la diminution des taux d'hormones sur l'efficacité clinique des contraceptifs. En pratique, des grossesses ont été rapportées sous OP minidosés pour cause d'interaction avec les ARV. Il est recommandé pour tout prescripteur (gynécologues, généralistes et autres) de s'informer sur ces interactions avant la prescription et d'en informer les femmes.

En France, les RCP des ARV déconseillent l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs combinés chez les femmes traitées par ARV, excepté pour les INTI avec lesquels il n'y a pas d'interaction. Cependant plusieurs ARV en plus des INTI sont compatibles avec une contraception hormonale : certains INNTI (étravirine et rilpivirine), le raltégravir, le maraviroc et l'enfuvirtide.

Par ailleurs, la contraception œstroprogestative augmente le risque artériel thrombo-embolique chez les femmes à risque (tabagisme, HTA, surpoids...). Il faudra s'assurer, avant de prescrire cette contraception, que le terrain vasculaire n'est pas défavorable, surtout à partir de 35 ans, et compte tenu des syndromes métaboliques chez les femmes traitées.

Plusieurs études évaluant la charge virale dans les sécrétions génitales comme marqueur du risque de transmission du VIH ont montré une augmentation de la charge virale cellulaire (ADN-VIH) chez les femmes prenant une contraception œstroprogestative. Les conséquences cliniques de ces observations restent à définir.

## La contraception progestative par voie orale

Les concentrations sériques des progestatifs étudiés, levonorgestrel, étonorgestrel et norgestimate, sont diminuées en cas de prise de plusieurs ARV : efavirenz (diminution de 83 %), névirapine, lopinavir/r et darunavir/r. En revanche, la contraception progestative paraît compatible avec les INTI, l'atazanavir (avec ou sans ritonavir), les INNTI de deuxième génération et les

inhibiteurs d'entrée et anti-intégrases. La contraception par microprogestatifs per os comporte d'autres inconvénients chez la femme infectée par le VIH : augmentation de la charge virale cellulaire dans les sécrétions génitales et surtout spotting et/ou métrorragies pouvant augmenter le risque de transmission du VIH. Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation des macroprogestatifs chez la femme infectée par le VIH.

### ***L'implant contraceptif***

L'étonorgestrel contenu dans l'implant contraceptif subit une interaction enzymatique avec les ARV (inhibiteurs de protéase, ritonavir, efavirenz, plus discutée pour névirapine) qui peut conduire à diminuer l'efficacité contraceptive de cette méthode. Plusieurs cas de grossesses sous implant à l'étonorgestrel ont été publiés dans la littérature. Par ailleurs, la fréquence ou la durée des saignements qu'on observe avec l'implant peut conduire à un risque accru de transmission du VIH quand les rapports ne sont pas protégés. Il ne s'agit donc pas d'une méthode de choix, même si elle est utilisable.

### ***La contraception injectable par médroxyprogestérone (Depo-provera®)***

Plusieurs études montrent que la pharmacocinétique de la médroxyprogestérone n'est pas altérée par les ARV. Cette méthode est peu utilisée en France. Les experts la déconseillent hormis cas particuliers.

### ***Les dispositifs intra-utérins***

Les femmes infectées par le VIH n'ont pas d'augmentation du risque d'infection génitale haute par rapport aux femmes non infectées et un essai randomisé a validé l'utilisation du DIU en présence d'une infection par le VIH (16). Par ailleurs, les complications liées à la pose d'un DIU ne sont pas plus fréquentes chez les femmes infectées. Du point de vue du risque de transmission du VIH, aucune des études sur l'utilisation du DIU au cuivre ou du DIU au levonorgestrel (LNG-DIU) n'a réussi à montrer une augmentation de la charge virale VIH dans les sécrétions génitales. Enfin, 20% des femmes sont en aménorrhée avec le LNG-DIU et les autres ont une diminution significative de la durée et du volume des règles. Pour l'OMS, les avantages de la contraception par DIU sont supérieurs aux inconvénients chez les femmes ayant un état immunovirologique satisfaisant.

### ***La stérilisation***

Il faut savoir en parler et la proposer. Elle convient aux couples qui ne veulent plus d'enfant. C'est maintenant une procédure chirurgicale simple, qu'il s'agisse de la vasectomie ou de la stérilisation par voie hystéroscopique.

## **Interruption volontaire de grossesse (IVG)**

L'apparition des traitements ARV actifs a permis une réduction du taux d'IVG chez les femmes infectées par le VIH car beaucoup d'entre elles, confiantes dans le très faible risque de contamination maternofoetale, souhaitent poursuivre leur grossesse. Cependant la sous-utilisation de contraceptifs efficaces, la méconnaissance de certaines interactions médicamenteuses et l'existence de rapports non protégés conduisent encore certaines femmes à des grossesses non prévues. On sait peu de chose sur la pratique de l'IVG chez les femmes infectées par le VIH. Une petite étude de cohorte n'a pas montré d'augmentation de la morbidité infectieuse après la pratique d'une IVG chirurgicale. Aucune étude clinique n'a examiné la pratique de l'IVG médicamenteuse mais plusieurs notions pharmacologiques doivent être connues concernant l'utilisation de la mifepristone :

- il faut rappeler que la mifepristone est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale sévère ;
- la mifepristone est métabolisée par le cytochrome p450 que certains ARV peuvent inhiber ou activer. En cas de diminution du taux plasmatique de mifepristone liée à une induction du cytochrome p450 par certains ARV, il est peu probable que l'efficacité de l'avortement médicamenteux soit diminuée. En effet il a été montré que la réduction de la dose de mifepristone à 100 mg (au lieu des doses de 600 ou 200 mg utilisées habituellement) conserve une très bonne efficacité.

Il n'y a pas de particularité de l'antibioprophylaxie et de la contraception post-IVG dans le contexte de l'infection par le VIH. En particulier, aucune étude ne permet de déconseiller la pose d'un DIU au décours d'une aspiration chirurgicale.

## Dépistage du VIH et procréation

Le dépistage du VIH chez les deux membres du couple doit être encouragé à toute consultation ayant trait à la procréation : grossesse, consultation préconceptionnelle, infertilité, contraception, interruption volontaire de grossesse. Ce dépistage large s'inscrit dans la démarche globale des recommandations (Cf. chapitre « Dépistage »). Le dépistage des autres infections sexuellement transmissibles doit être encouragé de la même manière.

### *Chez la femme enceinte*

Le dépistage sérologique de l'infection par le VIH conditionne l'accès de la femme à la prévention de la TME. Il doit être systématiquement proposé à l'occasion du premier examen prénatal (loi n° 93-121, article 48, du 27 juillet 1993). La femme enceinte peut refuser le test, ce qui se produit exceptionnellement. Dans ces cas, le dialogue doit permettre de comprendre les motifs de réticence et d'exposer le bénéfice du dépistage pour la future mère et l'enfant. Si cette dernière maintient son refus, la proposition sera renouvelée plus tard pendant la grossesse et à l'accouchement.

Afin de détecter les séroconversions en cours de la grossesse, il est recommandé, conformément à l'avis du CNS, de la HAS et du plan 2010-2014, de proposer un nouveau test au 6<sup>e</sup> mois, voire à l'accouchement (en même temps que le dépistage obligatoire de l'hépatite B) aux femmes exposées à un risque accru :

- partenaire ou conjoint infecté par le VIH ; partenaire originaire de pays de forte endémie ;
- partenaire ou conjoint n'ayant pas effectué de test de dépistage ;
- partenaires multiples.

Cette recommandation est trop peu suivie en pratique et doit être mieux diffusée.

### *Chez le futur père et partenaire de la femme enceinte*

Le dépistage du VIH doit lui être proposé (avant la grossesse et / ou au cours de l'examen du 4<sup>e</sup> mois), car en cas d'infection méconnue, une primo-infection maternelle peut survenir pendant la grossesse, entraînant un risque élevé de transmission du virus à l'enfant. **En effet, parmi les enfants nés en France infectés par le VIH, la principale cause est la survenue d'une infection par le VIH chez la mère en cours de grossesse (ou d'allaitement) alors qu'elle était séronégative en début de grossesse** (17).

### *Lors de l'accouchement*

Chez une femme qui n'a pas bénéficié d'un test en cours de grossesse ou chez une femme vivant avec un partenaire séropositif et non dépistée depuis plus de 6 semaines, le dépistage VIH doit être proposé lors de l'accouchement, au moyen d'un test rapide.

## Grossesse

Aujourd'hui, la majorité des femmes enceintes vivant avec le VIH ont un traitement antirétroviral au long cours avant de débuter la grossesse. Si la femme n'a pas encore été traitée, le traitement est toujours indiqué pendant la grossesse pour la prévention de la transmission mère-enfant (TME). En effet, le contrôle de la charge virale est le moyen le plus efficace de prévention de la transmission virale (18).

Les choix des molécules à utiliser et du moment pour débuter le traitement s'intègrent dans une stratégie qui doit tenir compte des aspects virologiques et obstétricaux, de l'évaluation des bénéfices et risques connus des médicaments et de l'adhésion de la femme. Les grossesses des femmes infectées sont considérées comme des grossesses à risque, qui requièrent un suivi pluridisciplinaire individualisé.

## Données épidémiologiques françaises

Environ 2 pour 1 000 femmes enceintes sont infectées par le VIH, soit 1 500 naissances par an. L'Enquête périnatale française (EPF, Cohorte ANRS Co1), dont on estime qu'elle couvre les trois quarts des grossesses chez les femmes vivant avec le VIH, permet de décrire les caractéristiques actuelles de ces femmes : 80% sont originaires d'Afrique subsaharienne, la majorité n'ont pas d'activité professionnelle, 40% ne vivent pas en couple, 20% n'ont pas divulgué leur statut sérologique au géniteur. Néanmoins, 85% connaissent leur séropositivité et 60% sont déjà sous traitement avant de débiter leur grossesse.

## Prévention de la transmission mère-enfant

Grâce notamment aux traitements ARV, le taux de TME du VIH-1 en France métropolitaine est passé à 0,54% sur la période 2005-2011 (contre 15-20% en l'absence de traitement). Cependant, on ne connaît pas le nombre d'enfants qui sont infectés alors que la mère n'a pas eu de dépistage VIH ou en cas de séroconversion méconnue pendant la grossesse.

Les échecs de la prévention sont liés moins à des échecs de traitement qu'à des échecs de prise en charge. Dans la cohorte EPF, 1% des femmes ne reçoivent aucun traitement pendant la grossesse, principalement parce qu'elles l'ont refusé. Néanmoins, l'accès aux soins, notamment au suivi prénatal précoce et régulier, peut être problématique notamment pour les femmes étrangères en situation irrégulière et reste particulièrement difficile dans les DFA.

Chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse, il persiste quelques cas résiduels de transmission. On connaît les principaux facteurs de risque (19, 20) : défauts d'observance, début de traitement tardif, accouchement prématuré.

L'efficacité de la prévention paraît ainsi plus liée au succès virologique qu'au type de traitement (nombre et classes des molécules) (18). En pratique, l'objectif à atteindre est bien une charge virale indétectable. Le contrôle de la charge virale plasmatique est déterminant. Dans l'EPF (données 2012-2013), la charge virale à l'accouchement est < 400 copies/mL chez 97% des femmes et < 50 copies/mL chez 80%. Chez les femmes recevant un traitement antirétroviral pendant la grossesse (années 2000-2010), le taux de TME est de 0,4% pour une charge virale VIH-1 à l'accouchement < 1 000 copies/mL (0,3% lorsqu'elle est < 50 copies/mL), et passe à 5,9% au-delà de 10 000 copies/mL.

Le risque de transmission virale dépend de la charge virale initiale et de la durée du traitement. La prévention est d'autant plus efficace que le traitement antirétroviral est débuté précocement (12) et que le contrôle virologique est obtenu bien avant l'accouchement (20). Dans une étude anglaise, l'obtention d'une charge virale indétectable avant l'accouchement était compromise lorsque le traitement était débuté en cours de grossesse avec une charge virale très élevée, supérieure à 10 000 voire 100 000 copies/mL ; en revanche pour une charge virale initiale < 10 000 copies/mL, une charge virale < 50 copies/mL était obtenue par un traitement débuté jusqu'à 26 SA (21). Un accouchement prématuré autant qu'un début de traitement tardif peuvent compromettre le succès.

Les données actuelles de l'EPF montrent que le risque de transmission est proche de zéro (0/2651 ; limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% : 0.1%) lorsque le traitement antirétroviral a été débuté avant la grossesse et si la charge virale est < 50 copies/mL lors de l'accouchement (18).

## Tolérance des ARV pendant la grossesse

Les données sont issues davantage d'études de cohorte et de registres que d'essais thérapeutiques. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) sont peu informatifs. Le seul ARV à disposer d'une AMM spécifique pour la femme enceinte est la zidovudine. Les RCP de la lamivudine et de l'atazanavir comportent des mentions de leur utilisation pendant la grossesse, sans que celle-ci ne soit spécifiée comme une indication du médicament. Le seul qui fait l'objet d'une contre-indication explicite est l'efavirenz. Pour tous les autres ARV, les AMM (avec leurs notices de RCP) déconseillent leur utilisation chez la femme enceinte sauf en cas de nécessité, ce qui reflète le manque de recul existant. Les prescripteurs et patientes doivent savoir que les notices de RCP ne permettent pas de choisir entre les ARV.

### Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)

Les effets indésirables sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Des cas d'acidose lactique ont été décrits lors de traitements par la didanosine et la stavudine, désormais contre-indiquées. Les effets indésirables de la zidovudine sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment anémie

et neutropénie. Les données concernant l'abacavir ne suggèrent pas de majoration du risque d'hypersensibilité pendant la grossesse (après exclusion des femmes porteuses de l'allèle HLA-B\* 5701). La tolérance de l'emtricitabine ne semble pas différer de celle de la lamivudine.

#### ***Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)***

La névirapine comporte des risques plus fréquents chez les femmes que chez les hommes de toxidermie et d'hépatotoxicité lors de l'introduction du traitement (hors monodose). Quelques cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés chez des femmes enceintes en Europe. L'expérience de l'efavirenz pendant la grossesse est insuffisante pour affirmer si le risque d'effets indésirables, notamment psychiatriques, est modifié par la grossesse.

#### ***Inhibiteurs de protéase (IP)***

La grossesse est un facteur de risque de diabète, lequel pourrait être accentué par les IP, bien que les résultats des études de cohorte divergent.

#### ***Prématurité et multithérapie***

Le taux d'accouchement prématuré est augmenté chez les femmes recevant une multithérapie (22). Il s'agit principalement de prématurité modérée, sans risque vital pour l'enfant, et sans augmentation de transmission du VIH. En revanche, il n'y a pas de risque accru de retard de croissance intra-utérin chez les enfants exposés aux ARV en France (23), **contrairement à ce qui a été rapporté dans des cohortes dans certains pays** (24).

## **Toxicité chez l'enfant**

#### ***Passage transplacentaire***

Lors des premières préventions de la transmission mère-enfant par zidovudine et par névirapine, le passage transplacentaire était un élément important de l'efficacité de cette prophylaxie ; il s'agit historiquement de la première application de la PrEP. Toutefois, l'exposition aux médicaments *in utero* peut être à l'origine d'effets indésirables chez le fœtus (25, 26). Le passage transplacentaire diffère selon les molécules. L'enfuvirtide est le seul ARV qui ne traverse pas la barrière placentaire. Les INTI et INNTI traversent bien le placenta et se concentrent dans le liquide amniotique (27). Les IP ont dans l'ensemble un passage transplacentaire assez faible dans les conditions physiologiques, atteignant dans le sang fœtal 15 à 20% des concentrations maternelles pour les IP potentialisés par le ritonavir (lopinavir, indinavir, atazanavir, **darunavir**), avec des variations interindividuelles importantes. Le raltégravir semble bien traverser le placenta. Quant au maraviroc, son passage transplacentaire est faible.

#### ***Tératogénicité***

Le risque de malformations existe, mais n'est pas au premier plan. Le seul ARV contre-indiqué au premier trimestre pour son risque tératogène est l'efavirenz. Ce risque a été contesté par certaines publications, ce qui a mené certains groupes d'experts à autoriser sa prescription en période péri-conceptionnelle (OMS, USPHS), mais des données de la cohorte EPF montrent une augmentation significative du taux de malformations du système nerveux central en cas d'exposition à l'efavirenz au premier trimestre (28). Ce travail montre aussi une augmentation des cardiopathies congénitales associées à l'exposition à la zidovudine, **confirmé dans une étude plus récente** (29). Malgré des tests de tératogénicité positifs chez l'animal pour le ténofovir et l'abacavir, les études de cohorte et registres ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif. **Dans une seule étude de cohorte, l'utilisation de l'atazanavir au 1<sup>er</sup> trimestre était associée à une augmentation de malformations cutanées et musculo-squelettiques (30) ; cela nécessite confirmation car l'association n'a jamais été retrouvée dans des études animales ni d'autres études de cohorte à ce jour.**

#### ***Perturbations cliniques et/ou biologiques à la naissance, réversibles après l'arrêt de l'exposition***

Leur survenue peut être anticipée au regard de la toxicité connue de la molécule lors de son usage hors grossesse. Toutefois, des effets biologiques d'intensité plus marquée ou inattendus peuvent être observés liés à l'immaturation physiologique du fœtus et du nouveau-né et/ou à un comportement pharmacologique particulier de la molécule en période périnatale. Ainsi une anémie macrocytaire modérée et transitoire – principal effet délétère attendu de la zidovudine – a été observée chez le nouveau-né exposé *in utero* dès le protocole princeps. Attendue aussi, mais dans une moindre proportion, l'hyperlactatémie asymptomatique survient chez environ un enfant sur trois, témoignant d'une altération mitochondriale induite par la zidovudine. L'évaluation de la toxicité mitochondriale

foetale et néonatale de la zidovudine a fait l'objet d'une attention particulière. L'impact de cette altération mitochondriale – au-delà de l'hyperlactatémie asymptomatique – reste à définir, notamment sur le système nerveux central (31). L'impact des autres molécules de la classe des INTI est beaucoup moins bien connu. Ainsi, le ténofovir est associé à une diminution de la densité minérale osseuse à la naissance (32), sans que l'impact sur la croissance soit clair, et il reste à étudier avec des marqueurs biologiques adaptés aux nouveau-nés la toxicité éventuelle sur le tubule rénal. Un large essai clinique randomisé, non encore publié, a mis en évidence un taux plus élevé de prématurité sévère, de mortalité et de morbidité néonatales chez les enfants exposés au TDF/FTC *in utero*, comparativement à la combinaison ZDV/LAM, tous deux associés à LPV/r (33). Des effets inattendus, non décrits hors grossesse, sont possibles. Des enfants exposés en *pre-* et *post-partum* au lopinavir/ritonavir peuvent en effet présenter une dysfonction surrénalienne (Cf. paragraphe « Nouveau-né ») ; cet effet n'a pas été décrit après une exposition limitée à la grossesse sans exposition postnatale (34).

### **Impact à long terme**

L'identification d'éventuels effets à long terme – non cliniquement décelables à la naissance – est la question la plus difficile. La génotoxicité potentielle de la zidovudine, et plus généralement des analogues nucléosidiques qui tous possèdent à des degrés divers une capacité d'intégration dans l'ADN mitochondrial et nucléaire humain, obligent à une réflexion sérieuse sur ce sujet. Même si les conséquences cliniques de différents biomarqueurs de génotoxicité constatés à la naissance dans différents modèles animaux d'exposition *in utero* et chez les nouveau-nés exposés ne sont pas connues, plusieurs observations d'un possible effet clinique et biologique durable ont été rapportées.

#### *Encéphalopathie et dysfonction mitochondriale persistante*

La description d'enfants présentant tous les symptômes cliniques, biologiques, radiologiques d'une maladie mitochondriale constitutionnelle date de la fin des années 1990. L'incidence de ces maladies dans la population générale est de l'ordre de 1/10 000 enfants dans les registres des pays du Nord. Même rare, l'incidence de 0,3 % observée dans la cohorte EPF peut être considérée comme un surrisque significatif. Le mécanisme physiopathologique de cette dysfonction mitochondriale persistante n'est pas connu.

#### *Dysfonction myocardique*

Une étude de la cohorte EPF (29) et des travaux américains ont décrit des dysfonctions myocardiques chez des enfants et des adolescents exposés *in utero* à la zidovudine. Une altération mitochondriale progressive des fibres myocardiques – par analogie à l'effet observé à long terme après traitement par anthracycline – est évoquée mais le mécanisme de cette atteinte cardiaque reste à étudier. Comme pour la toxicité cardiaque aux anthracyclines, l'effet est plus marqué chez les filles. Ces données sont à mettre en perspective avec la démonstration chez l'animal exposé *in utero* (souris et singes) d'une altération mitochondriale persistante du myocarde. Chez l'adulte traité par INTI, une expansion clonale des mitochondries altérées est décrite au cours du suivi, potentiellement à l'origine de cet effet tardif de l'exposition *in utero* (35).

#### *Altération de l'hématopoïèse*

Plusieurs cohortes ont constaté que les enfants exposés à la zidovudine présentaient à l'âge de 2 ans (et pour certains jusqu'à 8 ans) des taux légèrement plus faibles de polynucléaires, lymphocytes et plaquettes, que les enfants non exposés à la zidovudine. Cette atteinte modeste mais très significative sur le plan statistique signe une altération de la cellule souche hématopoïétique. Nous avons pu montrer que les cellules souches CD34+ sont le siège d'altérations fonctionnelles et présentent un profil de transcription génique compatible avec un processus de réparation de l'ADN (36). Avec le ténofovir aussi, une modification de l'expression des gènes de réparation de l'ADN est présente, mais de moindre ampleur (37).

Le questionnement pour la tolérance à long terme de la zidovudine s'accroît à la suite de nouvelles données sur son caractère génotoxique chez l'enfant exposé *in utero*. Ces enfants exposés à une association d'ARV comportant de la zidovudine présentent un taux de cellules aneuploïdes dans le sang du cordon trois fois plus élevé que des enfants témoins (36). Ceci concorde avec plusieurs modèles de culture cellulaire en présence de zidovudine qui montrent un état d'instabilité chromosomique cellulaire associé à une fréquence accrue d'aneuploïdie. Ce phénomène est aussi retrouvé dans les modèles animaux (singe). Le devenir dans l'organisme de ces cellules aneuploïdes et leurs conséquences cliniques restent inconnus, mais leur détection persistante 3 ans après l'exposition *in utero* dans le modèle animal suggère la possibilité d'un effet à long terme (38). Une

première évaluation du risque de cancer dans la cohorte française ne montrait pas de sur-risque de cancer mais pendant une durée d'observation encore limitée (39). L'exposition *in utero* à la didanosine est associée à un risque augmenté de cancer dans l'enfance, suggérée dans la première analyse et qui semble se confirmer par une analyse en lien avec le registre des cancers de l'enfant en cours de publication (communication orale, S Blanche). Aucun autre ARV n'a à ce jour été associé à un risque accru de cancer chez l'enfant, mais l'évaluation d'une éventuelle oncogenèse doit être impérativement poursuivie.

## **Recommandations 2015 pour la prévention de la transmission mère-enfant**

Le concept fondamental est d'utiliser un traitement antirétroviral dans tous les cas avec pour objectif l'obtention d'une charge virale indétectable. C'est le plus important des trois volets de prévention de la transmission, qui se déclinent pendant la grossesse, pendant l'accouchement (période d'exposition maximale du fœtus au VIH) et chez le nouveau-né. Le traitement pendant la grossesse correspond au TasP, celui à l'accouchement au PrEP, et celui du nouveau-né à la prophylaxie postexposition. Lorsqu'une charge virale indétectable est obtenue au long cours pendant la grossesse, il suffit de mettre en œuvre des mesures prophylactiques simples à l'accouchement et chez le nouveau-né ; en revanche, lorsque la réplication virale est peu ou mal contrôlée pendant la grossesse, il est nécessaire de renforcer la prophylaxie à l'accouchement et chez le nouveau-né.

La recommandation est de proposer à toute femme vivant avec le VIH-1 un traitement au long cours, débuté le plus tôt possible et poursuivi après l'accouchement.

Le suivi pluridisciplinaire doit être souligné. En raison de l'éloignement des grands centres hospitaliers et des restructurations hospitalières, beaucoup de femmes infectées par le VIH accouchent dans des maternités ne disposant pas d'un service de médecine prescrivant des ARV ou d'un service de pédiatrie pouvant suivre le nouveau-né. Les contacts entre professionnels doivent se faire lors d'un staff pluridisciplinaire, ou à défaut par correspondance entre professionnels. Les visites obstétricales sont mensuelles, en alternance avec le clinicien VIH pour favoriser les bilans biologiques qui sont eux aussi mensuels. Toute femme enceinte infectée par le VIH doit bénéficier d'un accompagnement thérapeutique à l'observance, comprenant notamment la possibilité d'accéder à une ou plusieurs séances d'hospitalisation de jour, un contact avec un médecin spécialiste du VIH, un obstétricien référent, et si possible avec le pédiatre qui suivra l'enfant et, en fonction des besoins, avec une sage-femme, une psychologue et une assistante sociale. Les associations de patients peuvent apporter une aide importante.

Les professionnels et associations doivent encourager les femmes qui n'ont pas révélé leur séropositivité VIH à leur conjoint à le faire, et les accompagner dans cette démarche. Il faut rappeler que la loi du 4 mars 2002 renforce la notion d'autorité parentale partagée, donc le droit du père autant que celui de la mère de connaître et de consentir aux traitements et aux soins apportés à l'enfant.

### **Quelles molécules choisir ? (Cf. tableau 1)**

Le traitement doit respecter les règles usuelles d'efficacité et de tolérance, tout en tenant compte des spécificités de la grossesse. On privilégiera autant que possible les médicaments pour lesquels il existe des données solides, ce qui signifie de ne pas transposer chez les femmes enceintes l'évolution des pratiques de prescription hors grossesse. La patiente doit être impliquée dans les décisions et recevoir une information claire et individualisée sur la nécessité du traitement, son efficacité préventive, mais aussi sur les incertitudes concernant les effets indésirables.

Le choix de première intention est une trithérapie comportant deux INTI et un IP associée au ritonavir (IP/r).

Les principaux INTI actuellement disponibles sont utilisables. Les INTI de première ligne sont actuellement l'abacavir (associée à la lamivudine), après recherche de l'allèle HLA B\*5701 ou le ténofovir (généralement associé à l'emtricitabine). La zidovudine est utilisée en prophylaxie per-partum et néonatale et reste encore une option pendant la grossesse (associée à la lamivudine) malgré ses toxicités connues, car elle dispose de la plus grande expérience clinique, ce d'autant qu'un récent essai clinique randomisé non encore publié (33) a montré un taux plus faible de complications néonatales avec ZDV/LAM qu'avec TDF/FTC. L'association de trois INTI n'est pas recommandée car moins efficace et à risque additif de toxicité mitochondriale. La didanosine, qui n'est guère plus utilisée, est contre-indiquée en raison du sur-risque de cancer chez l'enfant exposé.

Les principales IP/r sont utilisables. L'atazanavir/r et le darunavir/r sont maintenant les plus utilisés et ont fait l'objet de plusieurs études observationnelles à défaut d'essais randomisés comparatifs (40, 41, 42, 43). Le lopinavir/r présente l'inconvénient d'une moins bonne tolérance digestive, mais a été le mieux étudié chez la femme enceinte et reste donc envisageable. L'indinavir, le fosamprénavir et le saquinavir/r ne sont pratiquement plus utilisés, et on dispose de peu de données pour le tipranavir. Comme en dehors de la grossesse, il est recommandé de toujours associer le ritonavir aux IP pour obtenir des concentrations plasmatiques efficaces. La forme sirop du lopinavir est contre-indiquée en raison de sa teneur en alcool.

Concernant les INNTI, l'efavirenz peut être utilisé à partir du 2<sup>e</sup> trimestre, notamment en combinaison fixe avec TDF/FTC. Dans un grand essai clinique randomisé comparatif (44), une trithérapie à base d'efavirenz a montré une efficacité et tolérance comparable aux trithérapies à base de lopinavir/r ; elle est largement utilisée dans le monde. Le groupe d'experts français (contrairement à l'OMS)(45) maintient sa contre-indication au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse en raison de la suspicion de risque tératogène. L'initiation de la névirapine est contre-indiquée notamment chez les femmes ayant des CD4 > 350/mm<sup>3</sup> ou une hépatite virale associée, en raison du risque hépatique, mais on peut poursuivre la névirapine chez une femme qui la prenait déjà avant la grossesse. L'étravirine et la rilpivirine n'ont pas été étudiées pendant la grossesse et ne sont donc acceptables que lorsque les options de première intention ne sont pas utilisables.

Les anti-intégrases sont encore en 2015 réservées à des situations particulières, soit pour des raisons de résistance ou d'intolérance aux autres options, soit dans le cadre d'un traitement tardif afin d'obtenir une décroissance rapide de la charge virale. Pour le raltégravir, seules des petites séries de cas cliniques ont été rapportées chez la femme enceinte en fin de grossesse (46, 47, 48), mais l'expérience internationale est grandissante. En revanche, il n'existe aucune donnée pour le dolutégravir ou l'elvitégravir, ni pour le cobicistat. L'enfuvirtide est utilisable malgré le peu de données dans la mesure où il ne traverse pas la barrière placentaire. Le maraviroc est peu utilisé chez la femme enceinte et il existe peu de données d'innocuité en termes de tératogénicité ; il doit être réservé aux situations rares où aucune autre option n'est possible.

#### **Posologies des ARV chez la femme enceinte**

La grossesse entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques des IP au 3<sup>e</sup> trimestre ; cependant sous réserve d'une bonne observance au traitement, ces concentrations restent dans la zone thérapeutique.

Pour lopinavir/r, darunavir/r et saquinavir/r, on préconise deux prises par jour, alors qu'une prise par jour est possible avec l'atazanavir/r. Les données concernant la nécessité d'augmenter les doses au 3<sup>e</sup> trimestre sont contradictoires, en raison d'une diminution de la fixation aux protéines plasmatiques et d'une augmentation de la forme libre de l'IP, étudiée pour le lopinavir au 3<sup>e</sup> trimestre (49, 50) et pour le darunavir/r (51). Ainsi, nous préférons recommander une posologie standard d'IP/r, qui a montré une bonne efficacité sur des souches de VIH non résistantes dans les études de cohorte avec possibilité de recours au dosage plasmatique et à l'adaptation de dose en cas de doute sur l'efficacité et/ou la tolérance.

Il est conseillé de ne pas utiliser de forme non boostée (atazanavir) pendant la grossesse en raison du risque majeur de sous dosage en fin de grossesse.

Certaines études ont montré une réduction de concentration de l'atazanavir 300/100 mg au 3<sup>e</sup> trimestre de 30 à 50% lorsqu'il est associé au ténofovir, d'où la proposition d'augmenter les doses à 400/100 mg au 3<sup>e</sup> trimestre, alors que cette dose expose à un risque majoré d'hyperbilirubinémie (52). En revanche, d'autres études à la dose de 300/100 mg en association au ténofovir ont montré des concentrations d'atazanavir supérieures au seuil d'efficacité virologique pour des souches sensibles et un taux de succès virologique maximale (53). Ainsi, il n'y a pas de recommandation d'augmentation systématique de posologie en fin de grossesse, si la réponse virologique est optimale. Il n'est pas recommandé d'utiliser l'atazanavir chez les patientes enceintes recevant un antagoniste des récepteurs H2.

Pour le darunavir/r, plusieurs études ont montré que les concentrations plasmatiques résiduelles étaient insuffisantes à la dose de 800/100 mg une fois par jour au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, (51, 54, 55), ce qui conduit à recommander une posologie de 600/100 mg deux fois par jour, du moins au 3<sup>e</sup> trimestre.

Pour les INTI, il n'y a pas de modification de la pharmacocinétique de la zidovudine, la lamivudine et l'abacavir ; la concentration de ténofovir diminue de 15% au 3<sup>e</sup> trimestre sans nécessité d'ajuster la dose prescrite (56).

Pour les INNTI, les concentrations plasmatiques de névirapine et d'efavirenz ne sont pas modifiées par la grossesse.

En conclusion, la mesure des concentrations plasmatiques est indiquée pendant la grossesse dans les mêmes situations que pour les autres patients : échec virologique, hépatopathie, suspicion d'inobservance, prise d'antisécrotoires gastriques ou autre médicament à risque d'interactions... (Cf. chapitre « Traitement antirétroviral »).

## Les principales situations thérapeutiques

### La femme enceinte est déjà sous traitement

C'est la situation la plus fréquente aujourd'hui (60% dans l'EPF). Lorsque le traitement est efficace (charge virale plasmatique < 50 copies/mL) et bien toléré, il n'y a pas lieu de l'interrompre. Aucun changement n'est nécessaire si les ARV utilisés font partie des traitements de première intention chez la femme enceinte (Cf. ci-dessus). Les experts français réaffirment que l'efavirenz doit être remplacé en raison de son potentiel tératogène par un IP/r le plus tôt possible au premier trimestre. Néanmoins, si la femme est vue tardivement, **après 12 semaines d'aménorrhée**, l'efavirenz peut être poursuivi. Lorsque le traitement comporte des médicaments pour lesquels il n'existe pas d'expérience chez la femme enceinte, le choix de le poursuivre ou de le modifier dépendra de l'indication initiale. S'il s'agit d'un traitement de première ligne pour lequel d'autres options sont possibles, il est recommandé de remplacer ces médicaments par des molécules de première intention pour la grossesse. **C'est le cas pour toutes les anti-intégrases et pour les INNTI récents (rilpivirine, etravirine), et notamment pour les combinaisons fixes à base d'INNTI ou d'anti-intégrase., ainsi que pour le maraviroc.** En revanche, toutes les molécules peuvent être maintenues s'il n'existe pas d'alternative raisonnable au vu d'antécédents d'intolérance, d'interactions ou de résistances. Un des risques potentiels de tout changement d'un traitement bien toléré est de déstabiliser l'observance, ainsi une discussion individualisée est indispensable avec chaque femme. Bien évidemment, lorsque le traitement est inefficace, il doit être adapté au génotype de résistance, au besoin en utilisant des molécules peu connues pendant la grossesse. **En cas d'utilisation d'atazanavir sans ritonavir avant la grossesse, il est recommandé de rajouter le ritonavir.**

Un essai national multicentrique pilote en ouvert (MONOGEST, ANRS168) devrait débiter prochainement pour évaluer la faisabilité d'une monothérapie de darunavir/r en simplification thérapeutique (switch) chez les femmes traitées avec succès au long cours. Cette option aurait pour intérêt, s'il se confirme qu'elle permet de maintenir un bon contrôle virologique, d'épargner l'utilisation des INTI dont les toxicités pour le fœtus sont bien décrites.

### La femme enceinte ne reçoit pas de traitement antirétroviral

Il s'agit d'une femme découvrant sa séropositivité VIH à l'occasion de la grossesse, d'une femme non suivie, ou d'une femme suivie mais sans traitement.

#### Quand débiter ?

**Au vu des données actuelles, les experts recommandent de débiter le traitement le plus tôt possible, de préférence avant la conception ou dès le 1<sup>e</sup> trimestre, sauf situations particulières (voir ci-dessous).** Le prescripteur doit s'assurer que la patiente l'a compris et a accepté de le prendre régulièrement jusqu'à l'accouchement.

## Le choix du traitement : situations habituelles et situations particulières

Dans la grande majorité des cas, une trithérapie de deux INTI et un IP/r est utilisable sans hésitation (Cf. *supra*). Un certain nombre de situations se présentent en pratique clinique pour lesquelles d'autres choix sont envisageables. Ces alternatives sont fondées sur des niveaux de preuve plus faibles. Ainsi, elles doivent faire l'objet d'une concertation interdisciplinaire (ou d'un avis spécialisé) au cas par cas.

### **Cas des femmes ayant une charge virale spontanément basse**

La monothérapie de lopinavir/r est une alternative possible à la trithérapie habituelle pour la prévention de la transmission mère-enfant tout en limitant l'exposition aux INTI. Elle a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé français (Primeva, ANRS 135), où le traitement était débuté à 24-26 SA chez des femmes ayant des CD4 > 350/mm<sup>3</sup> et une charge virale initiale < 30 000 copies/mL. L'efficacité sur la charge virale est inférieure à la trithérapie par zidovudine + lamivudine et lopinavir/r en prenant comme critère de jugement un seuil à 50 copies/mL, mais équivalente pour un seuil à 200 copies/mL (57). **Le choix en initiation de traitement d'une monothérapie d'IP/r est réservé à des cas particuliers, non-progresseurs ou femmes ayant une charge virale spontanément très faible, discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Si cette option est choisie, on optimisera la réponse en l'initiant précocement en début de grossesse. En cas de réponse virologique insuffisante, le traitement sera renforcé par deux INTI.**

La monothérapie de zidovudine, longtemps utilisée et toujours recommandée dans certains pays (58), ne fait plus partie des recommandations françaises pour les femmes infectées par le VIH-1, de même que les bithérapies d'INTI.

**L'option de différer le traitement (pour le débuter entre 14 SA et 26 SA), qui a été une pratique courante dans le passé, est désormais déconseillée. Dans des cas particuliers de femmes qui expriment une demande de limiter l'exposition fœto-maternelle aux ARV, l'attitude peut être plus nuancée lorsque le taux de lymphocytes CD4 est > 500, la charge virale initiale est faible (< 1 000 voire 10 000 copies/mL) et en l'absence de facteur de risque d'accouchement prématuré. De telles exceptions doivent faire l'objet d'une information de la femme après discussion en RCP.**

Dans les cas particuliers où la charge virale est spontanément indétectable, après avoir exclu une infection par le VIH-2, un laboratoire expert doit être sollicité pour effectuer une quantification à l'aide d'une technique différente

### **Prise en charge tardive**

Qu'il s'agisse d'une femme non ou mal suivie, dépistée tardivement, ou non traitée, ces situations à haut risque nécessitent la mise en route rapide d'un traitement dont le degré d'urgence dépend du terme. Le suivi doit être rapproché, ce d'autant qu'il s'agit souvent d'un contexte de précarité sociale et/ou psychologique. L'hospitalisation, classique ou à domicile, est envisageable :

- au 3<sup>e</sup> trimestre, le traitement sera débuté sans retard après un test de confirmation VIH et l'information de la femme ;
- à l'approche du terme, le traitement peut être débuté rapidement après le dépistage en informant la patiente, sans attendre les résultats du bilan immunovirologique. Une trithérapie associant deux INTI et un IP/r est recommandée, comme pour d'autres femmes non traitées. **L'ajout de raltégravir, ou d'enfuvirtide, doit être envisagé en fonction du niveau de charge virale initiale et/ou du délai attendu de l'efficacité virologique ;**
- un court délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant pour accepter l'accouchement par voie basse et il faut donc proposer une césarienne avec perfusion de zidovudine et un renforcement de la prophylaxie chez l'enfant (*Cf. infra*) ;
- en cas de dépistage par un test VIH rapide pendant le travail, une perfusion de zidovudine doit être associée à l'administration de névirapine en monodose chez la mère. Cette option de prévention de la transmission mère-enfant, validée dans des pays en développement, est réservée en France aux situations où la prévention n'a pu être réalisée en cours de grossesse. Pour éviter le risque de résistances, il est important de prescrire une multithérapie qui doit être poursuivie au moins 2 semaines en *post-partum*, même si elle n'est pas poursuivie au long cours.

Dans tous les cas où le traitement est débuté trop tardivement pour obtenir un contrôle virologique, il est recommandé de réaliser une césarienne sous perfusion de zidovudine et d'intensifier le traitement postexposition par une trithérapie chez l'enfant (*Cf. paragraphe « Prise en charge du nouveau-né »*).

### **Défaut de contrôle virologique**

Lorsque la charge virale maternelle reste > 50 copies/mL autour de 36 SA chez une femme qui a débuté le traitement antirétroviral pendant sa grossesse, il faut tenter d'optimiser le traitement. Les raisons doivent être analysées avec la patiente, comme en dehors de la grossesse : observance, interactions médicamenteuses ou avec d'autres produits. Le traitement maternel sera modifié ou intensifié selon les résultats des dosages des ARV et du test génotypique de résistance demandés en urgence. Le suivi ultérieur de la charge virale doit être rapproché et les indications de la césarienne, la

perfusion de zidovudine et l'intensification de la prophylaxie néonatale seront à discuter selon le niveau et l'évolution de la charge virale (Cf. ci-dessous).

### **Situations d'échec thérapeutique**

Il s'agit le plus souvent de difficultés d'observance. La discussion avec la patiente, les dosages plasmatiques des ARV et le génotypage de résistance aideront à préciser les raisons de l'échec. Le traitement doit être changé sans attendre, selon les recommandations hors grossesse (Cf. chapitre « ARV ») ; tous les médicaments ARV sont utilisables. En cas de vomissements favorisés par la grossesse, les antiémétiques peuvent améliorer l'absorption des médicaments.

En fonction d'une part de la situation sociale et administrative, d'autre part des aspects relationnels et psychologiques (difficulté à prendre les traitements liée au secret et à la confidentialité ou à la non-compréhension de l'indication), il peut être utile d'impliquer, outre le médecin, un professionnel formé à l'éducation thérapeutique, parfois des médiatrices. On peut envisager l'hospitalisation pour grossesse à risque, à domicile ou conventionnelle.

### **Primo-infection pendant la grossesse**

En cas de primo-infection au cours de la grossesse, le risque de transmission est très élevé, compte tenu du haut niveau de charge virale. Cette situation impose la mise en place immédiate d'une combinaison antirétrovirale puissante, sans attendre le résultat du test génotypique de résistance qui doit être systématiquement effectué (Cf. chapitre « Primo-infection »). Le traitement comporte deux INTI et un IP/r, en rajoutant un inhibiteur d'intégrase ou de fusion si le diagnostic est fait au 3<sup>e</sup> trimestre pour obtenir une charge virale indétectable plus rapidement.

Aux conséquences de la découverte de l'infection s'ajoutent celles du caractère récent de la transmission et une prise en charge globale rapprochée de la femme est recommandée, ainsi que son information sur les risques de transmission mère-enfant et leur prévention, et l'éventualité d'une interruption volontaire de grossesse.

La grossesse est une circonstance favorisant la transmission du VIH à la femme ; une attention particulière aux signes cliniques et aux circonstances évocatrices de ce diagnostic est recommandée, afin de prescrire les examens qui permettront de l'affirmer.

### **Infections opportunistes**

Le cotrimoxazole doit être utilisé pour la prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose chez les femmes enceintes ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> ou à 15%. Les indications des autres prophylaxies sont exceptionnelles aujourd'hui chez les femmes enceintes, et les médicaments seront discutés au cas par cas (Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »).

### **Initiation de traitement en cas de déficit immunitaire sévère**

En cas de grossesse chez une femme non traitée ayant un déficit immunitaire sévère, l'introduction du traitement est urgente pour la santé de la mère. Elle doit être précédée de la même évaluation que celle recommandée en dehors de la grossesse, avec en particulier la recherche d'infections opportunistes, un bilan de la situation personnelle (sociale, familiale, psychologique) avec un accompagnement renforcé après l'initiation du traitement antirétroviral. Cette situation peut nécessiter le recours à un traitement intensifié comme en cas de primo-infection, si la charge virale initiale est très élevée. Elle comporte un risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, à dépister en cas de signes cliniques compatibles.

### **Interruption médicale de grossesse**

L'interruption de grossesse pour motif maternel (IMG) est possible, après une demande exprimée par la femme, lorsque « la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme » (article L. 2213 du Code de santé publique de 2001. Cette formulation laisse une grande liberté d'appréciation du « péril grave ». La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 a prévu l'obligation d'avoir l'accord d'un membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, ainsi que d'un praticien spécialiste de l'affection dont la femme est atteinte, en l'occurrence l'infection à VIH.

Une interruption médicale de grossesse peut être discutée dans les situations suivantes :

- déficit immunitaire sévère chez une femme non traitée ou en échec de traitement, mettant en danger la santé de la femme et entraînant un risque de syndrome de restauration immunitaire lors du début de traitement ;

- infection opportuniste ou affection maligne nécessitant des médicaments dangereux pendant la grossesse (bien que la décision d'interrompre la grossesse ne soit pas automatique, y compris pour des traitements par ganciclovir) ;
- infection fœtale grave par le CMV (l'indication n'étant pas systématique en cas d'infection maternelle, mais étant fondée sur la mise en évidence de lésions chez le fœtus par l'échographie ou l'IRM) ;
- comorbidité sévère, par exemple atteinte cérébrale comportant des troubles cognitifs ou des fonctions supérieures, troubles psychiatriques compromettant la prise des ARV.

Des cas de femmes se trouvant dans une situation psychosociale de détresse, entraînant une impossibilité à suivre un traitement antirétroviral, peuvent conduire à des demandes d'interruption médicale de grossesse. Certaines ont été acceptées lorsque les problèmes ne peuvent pas être résolus par un soutien social et psychologique. Cette décision doit être prise au cas par cas.

#### **Co-infection VIH-VHC**

Le taux de transmission mère-enfant du VHC était d'environ 14% avant l'ère des trithérapies antirétrovirales, mais lorsque l'infection à VIH est bien contrôlée le taux rejoint celui de la population mono-infectée (de l'ordre de 4%) (59). L'enfant né d'une mère co-infectée a aujourd'hui plus de risques d'être contaminé par le VHC que par le VIH, et aucun moyen de prévention VHC n'est validé, y compris la césarienne programmée qui n'est pas recommandée. Une virémie VHC élevée est un facteur de risque de transmission du VHC. Le traitement de l'hépatite C est contre-indiqué en cours de grossesse en raison de la toxicité pour l'enfant.

#### **Co-infection VIH-VHB**

Le risque de TME du VHB est élevé, mais la prévention par la sérovaccination de l'enfant à la naissance est efficace dans plus de 95% des cas, telle qu'elle est recommandée lorsque la mère est mono-infectée par le VHB : Immunoglobulines anti-VHB (30 UI/kg IV ou IM, à doubler en cas de présence d'Ag HBe chez la mère) à J0-J3 et vaccination anti-VHB à J0-J3, M1 et M6. L'échec de la sérovaccination concerne essentiellement les femmes ayant une virémie VHB élevée ( $> 10^7$  UI log copies/mL), pour lesquelles un traitement antiviral est indiqué. Un traitement par ténofovir et lamivudine (ou emtricitabine) sera poursuivi s'il est en cours avant la grossesse et sera envisagé systématiquement dans le traitement antirétroviral s'il est initié au cours de la grossesse.

#### **Prévention de la transmission mère-enfant du VIH-1 groupe O**

Plusieurs cas de transmission mère-enfant de VIH-1 du groupe O ont été rapportés en l'absence de prophylaxie antirétrovirale. Du fait d'une pathologie relativement similaire à celle observée pour les VIH-1 du groupe M, les mêmes recommandations doivent être appliquées en cas de grossesse chez une femme infectée par un VIH-1 groupe O, en excluant l'utilisation des INNTI en raison de la résistance naturelle possible. Le suivi moléculaire du nouveau-né pourra être fait avec les techniques de charge virale adaptées (Abbott real-time PCR ou Roche Cobas Taqman v2 uniquement), et par la technique CNR spécifique du groupe O. Par contre, la recherche d'ADN proviral ne pourra être réalisée qu'avec une technique spécifique (60).

Il n'existe pas de données pour le groupe P et un seul cas d'enfant infecté par un VIH-1 groupe N a été rapporté (61).

#### **Prévention de la transmission mère-enfant du VIH-2**

Malgré un taux spontanément faible de transmission mère-enfant du VIH-2 (de l'ordre de 1 à 3 %), une prévention systématique est recommandée.

Dans la cohorte périnatale française, le taux de transmission mère-enfant du VIH-2 est de 0,34 % (0,04-1,23) avec deux cas rapportés parmi 585 couples mère/enfant (62). La majorité des mères infectées par le VIH-2 ont reçu une prévention de la transmission par zidovudine seule ; les deux cas de transmission correspondaient à une primo-infection non traitée et à une contamination postnatale chez une femme très immunodéprimée et en défaut de traitement.

Actuellement, la prévention de la transmission mère-enfant et la prise en charge pendant la grossesse et le *post-partum* suivent les mêmes principes que pour les infections par le VIH-1.

- les indications de trithérapie chez la femme sont les mêmes que hors grossesse : recommandée sauf en cas de profil asymptomatique à long terme avec charge virale indétectable chez une patiente jeune et sans comorbidité ;
- la trithérapie comportera deux INTI (zidovudine et lamivudine ou ténofovir et emtricitabine ou abacavir et lamivudine) et 1 IP/r, en privilégiant le darunavir/r ou lopinavir/r . L'amprénavir et

l'atazanavir ne sont pas recommandés, de même que les INNTI en raison d'une résistance naturelle du VIH-2 à cette classe ;

- chez une femme sans indication thérapeutique pour elle-même avec une charge virale plasmatique indétectable (cf. chapitre « Diversité virale »), l'utilisation d'une trithérapie est envisageable, mais avec un bénéfice/risque discutable car non démontré. Une prévention allégée de la transmission mère-enfant débutant au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (plus précoce en cas de risque accru d'accouchement prématuré) est recommandée. Les options possibles sont : la zidovudine seule, utilisée dans la Cohorte EPF depuis une vingtaine d'années dans ces conditions, ou une monothérapie d'IP/r (lopinavir/r) par analogie au VIH-1 ;
- le traitement préventif sera interrompu après l'accouchement uniquement en l'absence d'indication pour la femme ;
- les indications de la perfusion d'AZT au moment du travail, de la césarienne programmée et du traitement du nouveau-né sont les mêmes que pour l'infection à VIH-1, de même que la contre-indication à l'allaitement.

#### **Prévention des infections bactériennes chez le nouveau-né**

Une étude récente montre qu'en France (63), le risque d'infection bactérienne, et particulièrement par les bactéries encapsulées dont *Bordetella*, est augmenté chez les enfants non infectés nés de mère VIH+, comme c'était déjà décrit en Afrique en comparaison avec des enfants nés de mères non infectées. Un cas mortel de coqueluche néonatale a été rapporté à Paris (D de Victor, communication personnelle). Il faut rappeler les recommandations vaccinales françaises dites de « cocooning » (vaccination ou rappel pour les parents et l'entourage proche du nouveau-né). Les experts font la proposition au Haut conseil de santé publique que dans le cas d'une femme infectée par le VIH non vaccinée ou dont le rappel est > 10 ans, la vaccination vis-à-vis de la coqueluche pourrait se faire pendant la grossesse, comme c'est le cas dans d'autres pays, afin de protéger la mère et obtenir une protection du nouveau-né par des anticorps passifs (64).

### **Suivi du traitement antirétroviral pendant la grossesse**

Le suivi biologique doit être rapproché :

- mesure de l'ARN-VIH plasmatique tous les mois pour évaluer l'observance et l'efficacité du traitement ; la charge virale à 34-36 semaines d'aménorrhée permet de décider du mode d'accouchement ;
- lymphocytes CD4 une fois par trimestre ;
- évaluation simplifiée de la tolérance biologique aux ARV tous les 2 mois puis tous les mois à partir du 6<sup>e</sup> mois de grossesse. Les examens systématiques sont la NFS-plaquettes, les transaminases, et la créatininémie ainsi que la surveillance urinaire (glycosurie, protéinurie), qui fait partie du suivi mensuel obstétrical ; le bilan doit être adapté aux ARV prescrits (bilan phosphocalcique pour le ténofovir ; bilirubine pour l'atazanavir) ;
- dépistage du diabète conformément aux recommandations usuelles pour la femme enceinte à risque de diabète gestationnel, par une glycémie à jeun au premier trimestre, une HGPO avec 75 gr de glucose au 6<sup>e</sup> mois ;
- un bilan lipidique n'est pas nécessaire : les triglycérides augmentent physiologiquement au cours de la grossesse. La mesure de la cholestérolémie est inutile, car son résultat est ininterprétable chez la femme enceinte.
- un test génotypique de résistance doit être systématiquement prescrit avant la mise sous traitement, comme en dehors de la grossesse, et en cas d'échec virologique sous traitement ;
- en raison de la carence habituelle en vitamine D chez les femmes enceintes infectées par le VIH, on propose une supplémentation systématique de 100 000 UI par voie orale à chaque trimestre de la grossesse. Dans ces conditions, un dosage sérique n'est pas nécessaire ;
- la supplémentation en fer et en acide folique est également recommandée, adaptée au suivi de la NFS-plaquettes.

#### **Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases**

Une toxicité hépatique peut survenir avec pratiquement tous les ARV. Une cytolysse, même modérée, doit faire rechercher une acidose lactique due aux INTI, une toxicité de l'IP ou du ritonavir, un accident immuno-allergique à la névirapine, ainsi que les autres causes médicamenteuses (paracétamol, cotrimoxazole), lithiasique, virales (hépatites A, B, C ou E, CMV, EBV) ou obstétricales (prééclampsie/HELLP syndrome, cholestase ou stéatose hépatique aiguë gravidique).

Lorsque l'exploration est en faveur d'un effet indésirable lié à un ARV, le choix de changer ou de poursuivre, sous surveillance, ou de procéder à l'accouchement dépend de la sévérité de l'atteinte et du terme.

### **Suivi biologique d'une femme enceinte infectée par le VIH-1**

*Avant initiation du traitement pendant la grossesse :*

- bilan préthérapeutique comportant : lymphocytes CD4, charge virale VIH, génotype de résistance (si non fait antérieurement), NFS-plaquettes, transaminases, phosphatases alcalines, créatininémie, glycémie à jeun ;
- sérologies VHA, VHB, VHC, syphilis (en l'absence de sérologies disponibles récentes), sérologies toxoplasmose et rubéole (si non documentées ou négatives antérieurement).

*Suivi du traitement, à adapter selon les ARV, l'évaluation clinique et l'observance :*

- suivi mensuel : charge virale VIH, NFS-plaquettes, transaminases, créatininémie et bandelette urinaire ;
- suivi trimestriel : lymphocytes CD4 ;
- suivi au 6<sup>e</sup> mois (24-28 SA) : HGPO 75 gr ;
- dosages des concentrations plasmatiques des ARV : à discuter au cas par cas ; recommandés si la charge virale VIH n'est pas indétectable au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse.

### **Prophylaxie pendant l'accouchement**

La perfusion de zidovudine pendant l'accouchement fait partie de la PTME depuis l'étude princeps ACTG076/ANRS024, quel que soit le traitement antirétroviral pris pendant la grossesse. La posologie est une dose de charge de 2 mg/kg en 1 h, puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/h pendant le travail ou la césarienne jusqu'au clampage du cordon. Un travail récent (65) met en évidence un surdosage chez le nouveau-né avec les posologies classiques et indique que le débit de perfusion devrait être de moitié, avec une dose de charge de 1 mg/kg, puis une dose d'entretien de 0,5 mg/kg/h.

La perfusion de zidovudine diminue le risque de transmission lorsque la mère n'a pas eu de traitement antirétroviral pendant la grossesse et lorsque la charge virale maternelle est élevée à l'accouchement (38). En revanche, il n'est pas noté de bénéfice supplémentaire de la perfusion de zidovudine chez les femmes qui ont une charge virale faible à l'accouchement (< 400 copies/mL) (38).

Le groupe d'experts recommande donc d'utiliser une perfusion de zidovudine lorsque la charge virale est > 400 copies/mL au bilan de 34-36 SA, mais pas lorsque celle-ci est < 50 copies/mL, sauf complication obstétricale. Dans les cas où la charge virale est comprise entre 50 et 400 copies/ml, la décision se fera au cas par cas après discussion pluridisciplinaire du dossier.

Les complications obstétricales au cours desquelles il faut envisager une perfusion de zidovudine sont les chorioamniotites, les hémorragies antépartum, l'accouchement prématuré. La consigne pour l'équipe obstétricale est d'administrer cette perfusion d'AZT en cas de doute.

L'indication de la névirapine *intra-partum* se limite aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement (Cf. ci-dessus).

Dans tous les cas, la femme doit prendre son traitement antirétroviral oral y compris le jour de l'accouchement, même en cas de césarienne.

### **Conduites obstétricales à tenir**

Certains facteurs obstétricaux sont associés au risque de TME en l'absence de traitement antirétroviral ou avec un traitement suboptimal. En revanche, chez une femme qui a un bon contrôle virologique sous traitement antirétroviral, les risques autour de l'accouchement ne sont pas suffisants pour apparaître comme significatifs dans les études de cohorte. Il faut toutefois garder à l'esprit que les données disponibles concernent des pratiques très prudentes au cours des dernières années et on ne peut pas exclure qu'il y ait un surrisque de TME avec le développement de pratiques identiques à celles réalisées chez les femmes non infectées.

### **Choix du mode d'accouchement**

Le rôle protecteur de la césarienne programmée a été établi avant l'ère des multithérapies. En revanche, le risque de transmission chez des femmes ayant une charge virale contrôlée n'est pas lié au mode d'accouchement (66, 67). Il est impossible de définir un seuil de charge virale au-dessus duquel la césarienne programmée peut être bénéfique, ce qui explique la divergence entre les diverses recommandations : 50 copies/mL dans les recommandations britanniques, < 400 copies/mL dans les recommandations françaises de 2013 et < 1 000 copies/mL dans les recommandations américaines. Des données britannique et irlandaises montrent une tendance non significative en faveur de la césarienne entre 50 et 400 copies/mL (67), ce qui explique le seuil de 50 copies/mL. À l'inverse, des données de l'EPF ne montrent pas de réduction de la TME en cas de césarienne programmée pour des charges virales < 1 000 copies/mL (40). Ainsi, même si le risque de TME augmente dès lors que la charge virale est détectable, il n'y a pas de donnée actuelle montrant un bénéfice à la césarienne pour ces valeurs de charge virale maternelle.

Les recommandations 2015 tiennent compte à la fois des données et des pratiques actuelles en France, qui justifient de modifier les précédentes recommandations de 2013.

**En cas de charge virale >400 copies/mL, une césarienne est recommandée à 38-39 SA.**

**En cas de charge virale < 50 copies/mL (situation la plus courante), l'accouchement par voie basse est recommandé (en l'absence de contre-indication obstétricale).**

**Lorsque la charge virale plasmatique est entre 50 et 400 copies/ml à 36 SA, une discussion au cas par cas est nécessaire. C'est une situation assez fréquente (17% des femmes dans l'EPF en 2013), mais sujet à diminuer avec la mise en route plus précoce du traitement ARV. Il peut s'agir d'une prise en charge tardive, d'un problème d'interaction, d'intolérance ou de pharmacodynamique, d'un défaut d'observance transitoire ou plus profond. Des interactions peuvent être supprimées (par exemple traitement anti-reflux et atazanavir) et un changement d'ARV est possible en cas d'intolérance. Le plus souvent, le traitement peut être maintenu, avec en règle générale, un renforcement par raltégravir (ou enfuvirtide). Un dosage des ARV et un génotype de résistance doivent toujours être réalisés. Les problèmes identifiés ou suspectés d'observance doivent être analysés avec la femme et faire l'objet d'un soutien spécifique par ETP, voire traitement administré par un soignant (DOT), hospitalisation à domicile. Une courte hospitalisation en maternité peut être bénéfique. Dans tous les cas, un contrôle rapproché de charge virale doit être réalisé après 10 jours (couplé à un dosage d'ARV). Si la charge virale est devenue < 50 copies/mL, la voie basse sera acceptée. Si elle reste entre 50 et 400 copies, la décision finale du mode d'accouchement doit tenir compte de la valeur exacte et de la tendance évolutive de la charge virale, de l'évaluation de l'observance, des conditions obstétricales et de l'avis de la femme après information.**

Chez une femme prise en charge tardivement après 38 SA, mais qui n'est pas en travail, on peut généralement hospitaliser la patiente pour débiter le traitement et réaliser la césarienne dans les jours suivants, le choix de la date reposant sur la durée de traitement antirétroviral, en considérant l'intérêt d'agir sur la réplication virale avant la césarienne, et sur le risque d'entrer en travail.

Indépendamment de causes obstétricales, aucun bénéfice de la césarienne n'est démontré une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. Chez une femme dont la charge virale est mal contrôlée en début de travail ou après une rupture prématurée des membranes, la décision d'une césarienne en urgence semble justifiée seulement si l'accouchement ne paraît pas proche.

**Une co-infection par le VHC ou le VHB n'est pas une indication de césarienne.**

### **Manœuvres**

Classiquement, sont contre-indiquées la version par manœuvres externes, l'amnioscopie, ainsi que la mesure du pH ou la pose d'électrodes au scalp. En l'absence d'études permettant d'affirmer la sécurité de ces manœuvres sous couvert d'ARV, la contre-indication est maintenue pour les gestes avec effraction cutanée. La réalisation d'une version par manœuvres externes est envisageable si la charge virale maternelle est < 50 copies/mL au long cours, en tenant compte de la localisation placentaire.

### **Accouchement prématuré**

Le risque de TME est augmenté dans certaines études en cas d'accouchement avant 33 semaines d'aménorrhée. Il est possible que des facteurs physiopathologiques favorisent à la fois la prématurité et l'exposition périnatale au VIH. Les données actuelles semblent indiquer que ce risque est surtout attribuable au délai bref depuis la mise sous traitement antirétroviral, ce qui constitue un argument

pour débiter précocement le traitement notamment en cas de facteur de risque de prématurité. Le consensus des experts est de proposer un renforcement de prophylaxie perpartum (voir ci-dessus).

#### **Rupture prématurée des membranes**

L'attitude dépend avant tout de l'âge gestationnel. À terme, l'extraction est conseillée par déclenchement si les conditions obstétricales et virologiques sont favorables, par césarienne si la charge virale n'est pas contrôlée ou si les conditions obstétricales sont défavorables. De même, à partir de 34 SA, les experts recommandent le déclenchement ou la césarienne, car les conséquences pour l'enfant d'une éventuelle infection par le VIH sont supérieures à celles de la prématurité modérée. Avant 34 SA, plus le terme est précoce, plus il est légitime de retarder la naissance pour éviter une grande prématurité. En effet, contrairement aux études avant l'ère des multithérapies, les données de cohortes récentes chez les femmes traitées par ARV ne montrent pas d'augmentation du risque de transmission en fonction de la durée de rupture des membranes (68, 69). La décision doit tenir compte du contrôle virologique et du degré de prématurité. En cas d'expectative, la corticothérapie de maturation et l'antibiothérapie sont systématiques ; l'extraction s'impose au moindre signe de chorioamniotite.

#### **Déclenchement**

L'infection par le VIH ne constitue pas une contre-indication à l'induction du travail, dès lors que la charge virale maternelle est faible ou indétectable. La question se pose en cas d'indication au déclenchement, lorsque les conditions obstétricales sont défavorables. On ne connaît pas le risque éventuel d'un déclenchement difficile comportant des phases prolongées de maturation, de contractions et d'ouverture prolongée de l'œuf. Par conséquent, les experts recommandent que la maturation-déclenchement soit réservée aux situations où la charge virale plasmatique est < 50 copies/mL depuis plusieurs semaines.

#### **Amniocentèse**

L'amniocentèse ne semble pas majorer le risque de TME lorsque la femme est traitée par ARV (70). Chez une femme non encore traitée, le traitement antirétroviral doit être débuté avant l'amniocentèse ; un délai d'au moins 2 semaines est conseillé. Si la charge virale n'est pas encore indétectable, le geste sera encadré d'une perfusion de zidovudine. Il est possible de différer le geste jusqu'à obtenir une charge virale indétectable, mais ce n'est probablement pas indispensable et revient à retarder le diagnostic anténatal. Les experts déconseillent la biopsie de trophoblaste en raison des échanges sanguins plus importants que pour une amniocentèse ; toutefois, ce geste peut être réalisé en cas de charge virale indétectable au long cours lorsqu'il existe une forte probabilité d'une anomalie grave (maladie monogénique, signe échographique majeur au premier trimestre, etc.).

#### **Cerclage du col utérin**

Une prophylaxie antirétrovirale est conseillée en cas de cerclage, selon les mêmes modalités que pour une amniocentèse.

### **Allaitement**

L'allaitement maternel reste contre-indiqué malgré l'accumulation de données en Afrique sur le faible risque de transmission de l'allaitement sécurisé par un traitement ARV chez la mère ou bien chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement (43). L'allaitement artificiel demeure la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale par l'allaitement et, contrairement aux pays à ressources limitées, il ne pose pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays industrialisés.

### **Suivi de la femme dans le post-partum**

Compte tenu de l'évolution des connaissances, il est recommandé de poursuivre le traitement antirétroviral après l'accouchement quel que soit le nombre de lymphocytes CD4. Le traitement peut être modifié pour simplifier les prises, en prenant en compte les interactions avec les contraceptifs (Cf. annexe « Intéractions médicamenteuses ») et le souhait de futures grossesses. En dehors du bénéfice individuel le traitement a aussi l'intérêt de réduire le risque de transmission sexuelle.

Le suivi du *post-partum* comporte un suivi gynécologique et la discussion d'une contraception. C'est une occasion à ne pas négliger pour la révélation de la séropositivité au conjoint. Dans tous les cas, la femme doit être revue pour le suivi de son infection par le VIH avec un bilan dans un délai de un à 2 mois après l'accouchement.

Il est important d'organiser le suivi à long terme de l'infection à VIH. Le médecin qui suit la mère doit penser à s'informer de la santé de l'enfant et l'encourager à l'amener en consultation en cas de symptôme inhabituel, tel qu'un retard de croissance, un retard de développement ou des troubles du comportement évoquant une toxicité secondaire à l'exposition aux ARV *in utero*.

Tableau 1. Prescription des ARV pendant la grossesse

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
<b>CHOIX PRÉFÉRÉS</b>			
<b>INTI</b>			
Zidovudine	Toxicité mitochondriale chez le NNé (NP-IIa)	ARV de référence depuis 1994 (NP-1),	Traitement ayant le plus de recul pour la prévention de la TME. Encore utilisé pour la prophylaxie dans le contexte de la grossesse, mais en diminution
	Toxicité hématologique (mère et enfant)	Grade A	
Lamivudine	Toxicité mitochondriale chez le NNé (NP-IIb)	Largement utilisé et étudié depuis 1997 (NP-IIa), Grade A bithérapie TME 1 % (NP-IIa)	
Ténofovir	Toxicité osseuse, impact rénale inconnu chez le NNé.	Bonne tolérance chez l'adulte, toxicité mitochondriale moindre que zidovudine. Quelques données de cohortes (NP-IIb), Grade C	Utilisation croissante, nécessité de recherches avec suivi des enfants exposés
	Mortalité-morbidité néonatale TDF/FTC > ZDV/LAM dans un essai randomisé		
Abacavir	Hypersensibilité, typage HLA-B5701 nécessaire	Toxicité mitochondriale moindre que zidovudine, Grade C	Utilisation croissante
		Aucune donnée inquiétante connue à ce jour dans le contexte de la grossesse	
Emtricitabine		Équivalent à lamivudine	
IP/r	Sous-dosage possible (3 <sup>e</sup> trimestre)		
	Intolérance digestive		
	Hépatotoxicité		
Darunavir/r	Tolérance et toxicité peu connues pendant grossesse	Puissance d'action et tolérance hors de la grossesse	Posologie conseillée en 2 prises/j (600/100 mg x 2/j)
	Manque de données au 1 <sup>er</sup> trimestre	Peu de données chez la femme enceinte, Grade C	
Lopinavir/r	Tolérance digestive	IP le plus utilisé et étudié : données d'efficacité et tolérance (NP-IIa), Grade B	Largement validé en trithérapie
		Essai monothérapie pour PTME (NP-IIa)	
Atazanavir/r	Hyperbilirubinémie chez le fœtus et le NNé	Études prospectives pendant grossesse, PK avec ritonavir peu modifiée	Utilisation croissante
			Ne pas prescrire sans ritonavir

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
<b>ALTERNATIVES</b>			
<b>IP/r</b>			
Saquinavir/r		Bonne tolérance (NP-IIa), PK peu modifiée par la grossesse, Grade B	Presque plus utilisé en 2015
<b>INNTI</b>			
Efavirenz	Tératogénicité animale Quelques cas de malformations chez l'enfant (NP-IIb)	Utilisation possible après l'organogenèse (12 SA)	Seul ARV contre-indiqué au 1 <sup>er</sup> trimestre
	Attention aux risques neuropsychiques	Essai clinique randomisé, (NP-I)	
		Recommandé OMS	
Névirapine	Réactions cutanées, hépatotoxicité (NP-IIa),	Large expérience mondiale, nombreux essais (NP-I a) Possibilité de prescription en monoprise, avec INTI	Pas d'initiation en cours de grossesse si CD4>250, Prophylaxie d'urgence à l'accouchement, Grade A
	Risque de résistance (NP-Ia) : problème diminué par poursuite d'un traitement ARV		
<b>Inhibiteur de fusion</b>			
Enfuvirtide	Voie injectable sous-cutanée	Pas de passage placentaire : pas de risque pour le fœtus	Intérêt en cas de prise en charge tardive et/ou de virus résistant
		Peu de toxicité pour la femme	
		Action virologique rapide	
<b>Anti-intégrase INI</b>			
Raltégravir	Données limitées, étude en cours	Action virologique rapide	Intérêt en cas de prise en charge tardive, et/ou de virus résistant
	Bon passage placentaire		
<b>DONNÉES INSUFFISANTES : N'UTILISER QUE DANS DES SITUATIONS PARTICULIÈRES (NP III)</b>			
Signaler au service de pharmacovigilance - <i>Remplacer la molécule si possible</i>			
<b>INNTI</b>			
Etravirine	Aucune donnée		
Rilpivirine	Aucune donnée		
<b>Anti-intégrase INI</b>			
Dolutegravir	Aucune donnée	Action virologique rapide	
	Passage placentaire		
Elvitegravir	Aucune donnée	Action virologique rapide	
<b>Inhibiteur de CCR5</b>			
Maraviroc	Aucune donnée		

NNé : nouveau-né

## Prise en charge du nouveau-né

Les objectifs de cette prise en charge sont :

- 1) de poursuivre et si besoin d'adapter la prévention de la TME dans sa phase postnatale par l'utilisation des antirétroviraux pendant les premières semaines de vie ;
- 2) de poser le diagnostic de non-infection ou au contraire d'infection du nourrisson, le plus rapidement possible ;
- 3) de dépister à court, moyen et long terme la toxicité des antirétroviraux auxquels le nouveau-né a été exposé.

Cette prise en charge doit s'intégrer dans l'approche multidisciplinaire initiée pendant la grossesse. Elle doit aussi prendre en compte les aspects sociaux, culturels et psychologiques souvent complexes du suivi du couple mère-enfant.

### Choix du traitement antirétroviral préventif de l'enfant

#### Principales molécules disponibles (Cf. tableau 2)

Le bénéfice apporté par le traitement antirétroviral préventif postnatal est indiscutable en l'absence de traitement maternel (71). En revanche, son utilité est difficile à démontrer lorsque la mère reçoit une trithérapie prolongée et efficace durant la grossesse, que la charge virale maternelle est indétectable à l'accouchement et donc que très peu d'enfants sont infectés.

La zidovudine est la molécule la plus utilisée. La connaissance sur l'usage en période néonatale des autres inhibiteurs de la transcriptase inverse est encore extrêmement réduite, excepté pour la lamivudine.

Les données issues d'essais d'allaitement sécurisé en Afrique mettent en évidence une bonne tolérance de la névirapine en prophylaxie au long cours chez le nouveau né (72).

Parmi les IP, les principales données concernent le lopinavir/r. Outre la gravité du surdosage de cette molécule, la présence d'excipients potentiellement toxiques dans sa composition (propylène-glycol et éthanol) ne permet pas son utilisation chez le nouveau-né prématuré et/ou hypotrophe. Chez le nouveau-né à terme traité par lopinavir/r une augmentation de la 17OH progestérone au test de Guthrie a été décrite dans la cohorte française. Bien qu'il n'y ait pas de manifestations cliniques, ces anomalies laissent supposer une interaction de la molécule avec le métabolisme du cortisol au niveau des surrénales (34). Asymptomatique chez le nouveau-né à terme, cette toxicité peut conduire chez le nouveau-né prématuré à une insuffisance rénale avec risque vital (34). Par ailleurs, plusieurs cas de toxicité du lopinavir/r chez le prématuré, en particulier cardiaque, rénale ou comportant une hyperkaliémie ont conduit en 2011 à une alerte par la FDA. Cette molécule est contre-indiquée chez le prématuré. Si le lopinavir/r est utilisé chez le nouveau-né à terme, il doit l'être avec une grande prudence et, étant donné la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, un contrôle des concentrations plasmatiques est souhaitable à J3 et à J15. Il n'existe pas de données chez le nouveau-né sur les traitements par les autres IP/r.

#### Nouveau-né à terme à faible risque d'infection

Sont inclus dans cette situation les nouveau-nés à terme dont les mères ont reçu un traitement antirétroviral efficace durant la grossesse avec une charge virale plasmatique à l'accouchement <400 copies/mL (18) et dont l'accouchement s'est déroulé sans complication.

La zidovudine pendant 4 semaines est le traitement préventif le plus utilisé. Chez le nouveau-né à terme, le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans les 12 premières heures de vie, par voie orale à la dose de 2 mg/kg toutes les douze heures pendant les deux premières semaines, puis à la dose de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant les deux semaines suivantes. Le calcul de dose s'effectue sur le poids de naissance sans adaptation ultérieure lors de la prise de poids. La voie intraveineuse peut être utilisée si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale (1,5 mg/kg toutes les douze heures initialement puis à partir de J15, 3 mg/kg toutes les douze heures). En cas de nécessité de traitement par voie IV la zidovudine est la seule molécule antirétrovirale utilisable en prophylaxie.

Dans un contexte d'utilisation de plus en plus large de la névirapine en prévention postnatale en particulier dans les pays aux ressources limitées (recommandation OMS 2013), cette molécule constitue une alternative intéressante à la zidovudine qui était jusqu'à présent la molécule de

référence. Son profil favorable de toxicité sur une courte période d'administration (73) et sa facilité d'administration en une prise journalière chez le nouveau-né plaident en faveur de son utilisation en première ligne de prophylaxie dans le contexte d'un faible risque d'infection. Enfin, le taux très faible de transmission mère-enfant relativise le risque important de sélection d'une mutation de résistance sous névirapine en cas d'infection du nouveau-né. La posologie s'appuyant sur les doses recommandées par l'OMS (2013) dans le cadre de l'allaitement sécurisé est de une dose de 15 mg/jour pour un poids  $\geq 2,5$  kg, de 10 mg/jour pour un poids  $\geq 2$  et  $< 2,5$  kg et de 2 mg/kg/jour en cas de poids de naissance inférieur à 2 kg. La prophylaxie sera administrée pendant 2 semaines bien qu'aucune étude n'ait validé cette durée qui est retenue du fait de la demi-vie prolongée de la névirapine.

La névirapine ne devra pas être utilisée en cas d'infection à VIH-2 ou de résistance virale documentée ou suspectée à la névirapine chez la mère.

En 2015, le groupe d'expert considère qu'il y a suffisamment d'arguments pour que la névirapine soit proposée en prophylaxie au même titre que la zidovudine chez le nouveau-né à faible risque d'infection.

### **Nouveau-né à terme avec risque élevé d'infection : renforcement du traitement préventif**

#### *Indications de renforcement*

Les facteurs de risque liés à une transmission du virus à l'enfant ont été décrits ci-dessus (cf. section « Grossesse »). Des données récentes issues d'une étude randomisée ont confirmé l'intérêt du renforcement du traitement préventif comportant au moins deux antirétroviraux chez le nouveau-né, quand la mère n'avait pas reçu de traitement pendant la grossesse (71). Le taux de transmission était significativement plus faible quand le nouveau-né avait eu un renforcement de la prophylaxie par la zidovudine par 3 doses de névirapine ou par la zidovudine associée à la lamivudine et au nelfinavir par rapport à une monothérapie de zidovudine. Par ailleurs, le renforcement du traitement postnatal a un impact sur la transmission *per-partum* et non sur la transmission *in utero*, ce qui explique probablement que son efficacité n'ait été démontrée que pour les mères non traitées. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'EPF (données non publiées); en revanche, aucune efficacité de ce renforcement n'a pu être montrée quand la mère avait été traitée pendant la grossesse ou l'accouchement dans l'EPF et dans une étude rétrospective européenne sous réserve toutefois d'un manque de puissance de ces études (74).

Ainsi le renforcement du traitement préventif de la TME chez le nouveau-né est :

- recommandé si la mère n'a pas reçu de prévention durant la grossesse ;
- recommandé si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse (prise en charge tardive) et/ou si la charge virale ARN VIH plasmatique maternelle est  $\geq 400$  copies/mL à l'accouchement ;
- discuté, en cas de facteur de risque concernant les conditions d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, chorioamniotite, hémorragie, blessure du nouveau-né durant l'extraction). La décision doit être prise au cas par cas, car ces facteurs n'ont pas été réévalués depuis l'utilisation des trithérapies chez les mères (68). Toutefois, même en cas de charge virale maternelle indétectable, les experts recommandent un renforcement du traitement postnatal en cas d'hémorragie obstétricale anténatale ou de blessure du nouveau-né pendant l'extraction.

#### *Schémas de renforcement*

Chez le nouveau-né à terme, deux schémas de renforcement sont proposés :

- *le choix préférentiel est* : zidovudine pendant quatre semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures pendant les deux premières semaines puis 4 mg/kg toutes les 12 heures les deux dernières semaines) + lamivudine pendant quatre semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures) + névirapine en une prise journalière pendant deux semaines (15 mg/jour pour un poids  $\geq 2,5$  kg, 10 mg/jour pour un poids  $\geq 2$  et  $< 2,5$  kg et 2 mg/kg/jour en cas de poids de naissance inférieur à 2 kg). Le risque d'induction de résistance à la névirapine en cas d'infection du nourrisson est limité par l'utilisation de zidovudine + lamivudine poursuivie au décours de l'arrêt de la névirapine ;
- *de manière exceptionnelle après contact avec un centre expérimenté*, en cas de notion de virus résistant à la névirapine chez la mère : zidovudine + lamivudine + lopinavir/r pendant quatre semaines avec les difficultés d'administration et de tolérance que peut poser le lopinavir/r et donc la nécessité d'une extrême prudence lors de l'utilisation de cette molécule.

Le traitement est à débiter le plus tôt possible après la naissance impérativement avant 48-72 h de vie. Au-delà, la mise en place d'un traitement renforcé sera discutée au cas par cas mais perd

probablement de son intérêt. Il est important de souligner que la mise en place d'une multithérapie chez le nouveau-né est complexe, surtout dans un contexte social et/ou psychologique difficile, imposant le plus souvent une hospitalisation **les 15 premiers jours**.

### **Nouveau-né prématuré**

#### *Nouveau-né prématuré à faible risque d'infection - précautions d'utilisation des antirétroviraux*

Chez le nouveau-né prématuré de plus de 1 000 grammes (gr), le schéma de prophylaxie par la zidovudine sera identique à celui du nouveau-né à terme. Chez le nouveau-né de moins de 1 000 gr, l'observation fréquente de surdosages aux doses unitaires précédemment indiquées motive une réduction des doses administrées à 0,5 mg/kg/dose per os (ou 0,3 mg/kg/dose par voie IV) pendant les quatre semaines de prophylaxie et sans augmentation de dose à J15.

Étant donné la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la zidovudine chez le nouveau-né, un dosage initial de zidovudine à J4 chez le prématuré et en particulier chez le nouveau-né de poids inférieur à 1 000 gr est recommandé afin d'adapter les doses unitaires. Toutefois, les délais pour obtenir les résultats des dosages doivent être raccourcis, compte tenu de la maturation de la glucuroconjugaison survenant vers J15 qui modifie encore la pharmacocinétique.

Enfin une augmentation de la fréquence des entérocolites ulcéronécrosantes a été rapportée chez les nouveau-nés prématurés de mères séropositives pour le VIH. Le lien avec l'utilisation de la zidovudine que ce soit par voie intraveineuse ou orale n'a pu être démontré et ce risque n'a pas été retrouvé dans la cohorte EPF. Cependant, dans la mesure où la suspension de zidovudine est très osmolaire (3 600 mOsm/dose kg), il est recommandé de la diluer au 1/10 avant de l'administrer par voie orale à un nouveau-né prématuré.

**En l'absence de données suffisantes chez le nouveau-né prématuré, la névirapine n'est pas recommandée en première ligne en alternative de la zidovudine dans le contexte d'un faible risque d'infection.**

#### *Indications et schémas de renforcement*

La prématurité est associée à un risque accru d'infection de l'enfant. L'analyse des données de la cohorte EPF suggère un risque plus élevé dès que la charge virale plasmatique maternelle à l'accouchement dépasse 500 copies/mL pour les prématurés de moins de 33 SA.

Le choix des molécules est encore plus limité et seule la pharmacocinétique de la zidovudine a été précisément évaluée dans ce contexte. L'immaturité de nombreux systèmes enzymatiques est susceptible d'influencer le métabolisme des antiviraux. En outre, la voie orale n'est pas toujours possible. Ainsi chez le prématuré ayant un risque élevé d'infection **(cf les indications de renforcement chez le nouveau-né à terme)**, le traitement recommandé est :

- si la voie orale est possible : l'association de zidovudine pendant quatre semaines (schéma adapté au poids < ou  $\geq 1 000$  gr) + lamivudine pendant 4 semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures) + névirapine pendant 2 semaines (**15 mg/jour pour un poids  $\geq 2,5$  kg, 10 mg/jour pour un poids  $\geq 2$  et < 2,5 kg et 2 mg/kg/jour en cas de poids de naissance inférieur à 2 kg**) ;
- si le risque d'entéropathie est élevé et limite le recours à la voie orale : l'association de la zidovudine initialement par voie IV (schéma adapté au poids < ou  $\geq 1 000$  gr) à 3 doses de névirapine orale à H0, H48 et J6 (2 mg/kg/dose). Dès que la voie orale est possible, la zidovudine peut être passée par voie orale selon les modalités évoquées précédemment pour une durée totale de 4 semaines. Les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> doses de névirapine seront administrées si l'état digestif de l'enfant le permet.

Ce schéma d'administration de 3 doses de névirapine limite le nombre de prises orales et correspond à celui de l'unique étude randomisée de renforcement dont le terme minimal à l'inclusion était de 32 semaines (71). La dose unitaire retenue de 2 mg/kg s'appuie sur des données rassurantes de pharmacocinétique.

Comme la zidovudine, la névirapine sera diluée au 1/10<sup>e</sup> avant de l'administrer par voie orale. Dans tous les cas le lopinavir/r est formellement contre-indiqué.

### **Résistance du virus maternel aux antirétroviraux**

La mise en évidence d'un virus résistant aux antirétroviraux chez la mère peut justifier dans certaines situations une prophylaxie différente de la monothérapie par la zidovudine. Là encore, on doit tenir compte du nombre limité de molécules réellement évaluées chez le nouveau-né et du rapport bénéfice/risque de l'utilisation de molécules dont la tolérance et la pharmacologie sont mal connues, voire inconnues, chez le nouveau-né.

Le type de prévention postnatale pour le nouveau-né sera individualisé, au cas par cas, avec le virologue et le pédiatre d'un centre de référence. En résumé, en dehors des situations permettant une prophylaxie standard (charge maternelle indétectable, virus résistant à d'autres molécules que la zidovudine en l'absence d'indication de renforcement), les autres situations doivent être discutées avec le virologue et le pédiatre référent.

#### ***Nourrissons de mères infectées par le VIH-2***

Bien que le taux de transmission du VIH-2 soit faible en dehors de tout traitement préventif, les experts recommandent par analogie avec le VIH-1 la prévention par la zidovudine pendant 4 semaines chez le nouveau-né, associée à la prévention pendant la grossesse et l'accouchement. Il n'y a toutefois pas de données ni de consensus autour de cette question. Le traitement préventif renforcé est discuté en cas de primo-infection maternelle en fin de grossesse ou de charge virale maternelle élevée : zidovudine + lamivudine +/- lopinavir/r.

### ***Prise en charge initiale du nouveau-né – prophylaxie des infections opportunistes – vaccinations***

#### ***Prise en charge en salle de travail***

À la naissance, un bain du nouveau-né est souvent proposé, bien que son intérêt n'ait jamais été démontré. L'utilisation d'un antiseptique virucide dans le bain, tel qu'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à 0,06 p. 100 diluée au 1/2 pour un bain d'environ 1 à 2 minutes, peut être discutée, mais là aussi sans documentation de son intérêt par rapport à un bain standard à l'eau et au savon. L'utilisation de la Bétadine est proscrite du fait de ses toxicités locale et générale chez le nouveau-né. La désinfection oculaire est réalisée en salle de travail. L'aspiration gastrique si elle est pratiquée doit être la moins traumatique possible compte tenu de la présence de virus dans l'estomac et dans les sécrétions nasopharyngées.

#### ***Allaitement***

L'allaitement maternel reste contre-indiqué malgré l'accumulation de données en Afrique sur le faible risque de transmission de l'allaitement sécurisé par les antirétroviraux (antirétroviraux chez la mère ou chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement). Cependant, le risque résiduel bien que faible n'est pas nul. Par ailleurs, des questions sur l'innocuité du passage des antirétroviraux dans le lait maternel restent posées. L'allaitement artificiel reste la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale et ne pose pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays du Nord contrairement à ce qui est observé dans les pays aux ressources limitées.

Le risque de contamination postnatale de type « horizontale » est tout à fait exceptionnel en France ; des observations ont cependant attiré l'attention sur le risque potentiel de contamination au cours de pratiques maternelles de prémastication de l'alimentation du nourrisson.

#### ***Prophylaxie anti-infectieuse et vaccinations***

La disponibilité des tests de diagnostic précoce et la diminution du taux de transmission du VIH à moins de 1%, rend excessive la prescription systématique de cotrimoxazole à visée prophylactique.

Des données issues de la cohorte belge et de la cohorte française montrent respectivement chez des nourrissons exposés non infectés un risque augmenté de survenue d'infections invasives à streptocoque du groupe B, majoritairement tardives, par rapport aux nourrissons de mères séronégatives et un risque augmenté d'infections sévères à bactéries encapsulées chez les nourrissons dont les mères avaient des CD4 < 350 ou 500 /mm<sup>3</sup> à l'accouchement (63,75).

L'ensemble de ces éléments nécessite une vigilance accrue vis-à-vis du risque d'infection sévère dans les premiers mois de vie. Dans ce contexte le groupe d'experts recommande l'application sans retard du calendrier vaccinal en vigueur en le renforçant par une injection supplémentaire à 3 mois de vaccin anti-pneumococcique conjugué (schéma de vaccination de type 3+1 à 2, 3, 4 et 11 mois).

Le BCG doit cependant être décalé après le diagnostic de non-infection. Le statut de la mère vis-à-vis de l'hépatite B doit être systématiquement vérifié pour permettre rapidement la prise en charge sérovaccinale adaptée pour le nourrisson.

#### ***Diagnostic de l'infection à VIH chez le nouveau-né et le petit enfant***

Le diagnostic virologique repose sur la détection du génome viral puisque la présence d'anticorps maternels empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. La recherche du virus

peut se faire par PCR ADN-VIH-1 à partir des cellules sanguines, ou par PCR ARN-VIH-1 plasmatique sur le plasma sanguin. La sensibilité diagnostique de ces deux marqueurs est équivalente en l'absence de traitement.

Pour faciliter le diagnostic chez le nouveau-né, il est parfois nécessaire d'adresser un prélèvement maternel en cours de grossesse au laboratoire de virologie qui réalisera le diagnostic, afin qu'il puisse sélectionner les techniques adaptées au virus maternel avant de les appliquer aux échantillons de l'enfant (exemple : infection par un virus VIH-1 Groupe O ou par VIH-2). Il s'agit le plus souvent d'infections survenant chez des femmes d'origine africaine.

Pour poser le diagnostic d'infection à VIH chez le nouveau-né, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs, quels que soient la technique utilisée et le moment des prélèvements. Inversement pour affirmer l'absence d'infection, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois dont l'un réalisé au moins un mois après arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, et ce quel que soit la durée réelle du traitement et quelle que soit la méthode utilisée. Les prélèvements précoces effectués dès la naissance et les premiers jours de vie sont informatifs en cas de résultats positifs, ils permettent notamment d'affirmer une infection *in utero*.

En pratique, la recherche du virus doit être effectuée à la naissance (J0-J3), à 1, 3 et 6 mois (Cf. tableau 3). Un résultat positif doit être immédiatement contrôlé sans attendre l'échéance suivante.

En cas de traitement préventif de la TME par multithérapie, la sensibilité des tests diagnostiques est moins bonne et tant que l'enfant reçoit un traitement antirétroviral, le diagnostic d'infection est difficile, car si la primo-infection de l'enfant a lieu malgré les traitements, cette primo-infection est «masquée» par les antirétroviraux et le niveau d'infection de l'enfant est alors très faible. Dès l'arrêt du traitement de l'enfant, la réplication virale reprend et le diagnostic est alors plus facile. Il faut donc deux prélèvements négatifs après la période de traitement pour considérer définitivement un enfant comme non infecté, quelle que soit la méthode utilisée. En cas d'allaitement maternel pratiqué malgré la contre-indication, même partiel, il est nécessaire de rechercher l'infection, y compris dans les 3 mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. Si l'enfant a moins de 18 mois et que sa sérologie VIH est positive, une recherche de virus permettra de poser le diagnostic. Au contraire, si l'enfant a plus de 18 mois, un test sérologique sera suffisant pour affirmer ou infirmer l'infection.

Dans le cas d'enfant présentant des symptômes cliniques et dont la sérologie de la mère n'est pas connue :

- s'il a moins de 18 mois, il faut prescrire une sérologie VIH (ainsi qu'à la mère) et une charge virale en cas de résultat positif ;
- s'il a plus de 18 mois, il faut prescrire une sérologie VIH qui permettra d'affirmer la présence ou l'absence d'infection.

Certains experts recommandent une sérologie VIH systématique à l'âge de 18 mois, délai nécessaire pour obtenir la disparition des anticorps maternels chez l'enfant non contaminé. En cas d'allaitement maternel, même partiel, il est nécessaire de rechercher l'infection, y compris dans les 3 mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. Si l'enfant a moins de 18 mois et que sa sérologie VIH est positive, une recherche de virus permettra de poser le diagnostic. Si l'enfant a plus de 18 mois et qu'il est né de mère de statut sérologique inconnu, un test sérologique suffira pour affirmer ou infirmer l'infection de l'enfant.

En cas d'infection maternelle à VIH-2, les règles de prescription des tests diagnostiques sont les mêmes que celles décrites pour VIH-1, en soulignant la nécessité des deux prélèvements négatifs pour affirmer une non-infection et celle de deux prélèvements positifs pour un diagnostic d'infection. Seules les techniques de détection d'ADN-VIH-2 (laboratoires spécialisés) sont recommandées car la mesure de l'ARN-VIH-2 plasmatique n'a pas été évaluée dans le contexte du diagnostic de l'enfant.

## **Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse**

La toxicité liée à l'exposition aux ARV pendant la grossesse est détaillée plus haut. La toxicité de la zidovudine est essentiellement d'ordre hématologique (anémie, neutropénie) ; des perturbations des enzymes hépatiques, pancréatiques et musculaires sont aussi observées. Biologiquement, la surveillance est hématologique et biochimique (Cf. tableau 3), à la naissance puis à M1, M3, M6, M12, M18-24 ; ce rythme peut être modifié selon les circonstances et en cas de symptômes. La constatation d'une perturbation significative (> grade 2) pendant le traitement conduit le plus souvent à son arrêt définitif ou son remplacement par une autre molécule en particulier en cas de risque élevé

de transmission. La constatation d'une hyperlactatémie sous zidovudine, vérifiée dans de bonnes conditions de prélèvement, peut justifier l'arrêt de la prophylaxie post natale, surtout dans un contexte de risque quasi nul de transmission (Cf. tableau 3). L'exposition à la zidovudine a aussi été associée dans la cohorte française et dans l'étude PRIMEVA à une augmentation d'anomalies cardiaques congénitales et de remodelage myocardique chez les nourrissons exposés à l'AZT *in utero*. Ces données incitent à une vigilance clinique sur le plan cardiaque sans toutefois permettre de recommander la réalisation d'une échographie cardiaque systématique. (29) Au plan neurologique, l'observation d'anomalies de la substance blanche ou le sur-risque de crises convulsives fébriles chez les nourrissons exposés non infectés dans la cohorte française nécessite aussi une surveillance clinique (76),(77).

En cas d'exposition à l'atazanavir ou au raltégravir *in utero*, il est nécessaire de surveiller la bilirubinémie dans les premiers jours en plus du prélèvement au sang de cordon. La surveillance des enfants exposés au ténofovir *in utero* n'est pas encore clairement définie en raison de la complexité de l'analyse du métabolisme tubulaire rénal et de l'ostéodensitométrie chez le nourrisson.

Tout événement clinique inexplicé, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie, d'une déclaration au centre de pharmacovigilance régional<sup>11</sup> ainsi qu'au centre de coordination de l'EPF pour les nourrissons inclus dans l'EPF<sup>12</sup>. Ces structures qui travaillent en étroite collaboration sont aussi en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament<sup>13</sup>.

Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois ; il doit être poursuivi autant que nécessaire en cas de symptomatologie inexplicée, notamment neurologique. Il n'y a pas à ce jour de programme actif de suivi à long terme lorsque l'enfant est asymptomatique. Dans le cas contraire, l'évaluation diagnostique du symptôme est organisée selon les bonnes pratiques cliniques et peut justifier un suivi prolongé. Les familles doivent être informées de l'importance de signaler un événement clinique significatif à leur médecin traitant et/ou au centre qui a suivi l'enfant dans les premiers mois de vie. Le praticien prenant en charge la mère peut aussi avoir un rôle de dépistage au long terme d'évènements cliniques significatifs chez l'enfant par le recueil d'informations auprès de la mère qu'il suit.

## Aspects sociaux et réglementaires

Les nourrissons nés de mères séropositives bénéficient d'une prise en charge à 100% à initier à la naissance, qui se poursuit jusqu'à l'âge de 2 ans.

En l'absence de risques infectieux pour les collectivités et dans le souci de préserver le secret médical, aucune information spécifique n'est donnée aux structures d'accueil des nourrissons (crèches, assistantes maternelles, haltes-garderies...). Le carnet de santé ne doit pas faire mention du traitement préventif de la TME reçu par l'enfant à la sortie de la maternité, ni de l'infection maternelle par le VIH. Jusqu'au diagnostic de non-contamination, la mention de contre-indication temporaire du BCG doit apparaître (au crayon) et doit être effacée après ce diagnostic.

Il est souhaitable d'informer le médecin de PMI ou le médecin traitant, après accord des parents, sur le suivi de l'enfant à la fois pour le bon déroulement des vaccinations mais aussi pour l'éventuel repérage à long terme d'évènements cliniques inhabituels.

La situation dans laquelle le père n'est pas informé de la séropositivité de la mère ni des objectifs de suivi du nouveau-né est parfois rencontrée. Cette situation justifie une approche spécifique au cas par cas discutée au mieux en réunion multidisciplinaire. Le pédiatre au même titre que l'infectiologue de la mère doit s'employer à obtenir l'accord de celle-ci pour informer le père sur le suivi de l'enfant. Le soutien médico-psycho-social de la mère sera particulièrement renforcé dans cette situation. Toutefois, la mère doit être avertie que le pédiatre ne peut cacher à un père disposant de l'autorité parentale les informations médicales concernant son enfant.

## Accompagnement des nourrissons – Relations avec les parents

Le risque de transmettre le virus à son enfant génère angoisse et troubles dépressifs qui peuvent retentir sur la qualité des relations parents-enfants dans les mois qui suivent la naissance (78) Le

<sup>11</sup> <http://www.centres-pharmacovigilance.net>

<sup>12</sup> <http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/index.htm>

<sup>13</sup> <http://ansm.sante.fr>

premier entretien qui suit l'accouchement est fondamental. Le dialogue porte alors en général autant sur un travail de prévention dans la relation mère-enfant que sur la souffrance des parents à évoquer leur propre séropositivité. Il est aussi très important d'aborder la question des modes de transmission du virus : beaucoup de mères n'osent pas toucher ni embrasser leur enfant de peur de le contaminer ; on sait que l'absence durable de contact physique avec un bébé est préjudiciable à son bien-être et à son développement psychomoteur et intellectuel.

Les objectifs de l'accompagnement psychologique sont :

- de repérer la détresse psychique des parents et surveiller la qualité des relations parents-enfant dans la période qui précède et qui suit l'annonce du diagnostic virologique de l'enfant : s'assurer de l'existence de liens d'attachement réciproques, que les besoins primaires sont satisfaits, que l'environnement est suffisamment sécurisant et stable, que les parents ont investi leur fonction parentale. Rassurer sur leur capacité à prendre soin de leur enfant et l'importance de l'adhésion à leur propre traitement ;
- d'être à l'écoute des difficultés psychologiques : une grande précarité, la séparation avec la famille d'origine, la crainte d'être victime d'exclusion, la difficulté de préserver leur intimité, fragilisent particulièrement les mères dans les mois qui suivent la naissance ;
- d'informer précocement les parents sur l'absence de transmission du virus par les gestes et attitudes de la vie quotidienne ; Il faut rappeler que l'allaitement maternel est proscrit, en permettant à la mère d'exprimer sa frustration de ne pas pouvoir donner le sein ;
- de s'assurer que les parents comprennent les explications données et les modalités des traitements prescrits et peuvent s'exprimer en toute confidentialité. Cela peut justifier dans certains cas le recours à des interprètes indépendants voire à une médiation interculturelle ;
- de s'enquérir des conditions de vie de la famille sur le plan social, en se faisant aider, si besoin, d'un service social et des structures associatives ;
- le partage d'information sur le VIH en dehors de l'équipe hospitalière, auprès de professionnels du secteur, n'est pas toujours souhaité par les familles et ne peut se faire qu'avec leur accord.

Tableau 2 Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né

Molécule	Formulation		Particularités	Dose /24 h	AMM
Zidovudine Rétrovir®	Sirop  IV	10 mg/mL Dilution au 1/10 <sup>e</sup> du sirop chez le prématuré	Poids ≥ 1 000 gr	Per os : 2 mg/kg x 2 pendant 2 semaines puis 4 mg/kg x 2 pendant 2 semaines  IV : 1,5 mg/kg x 2 pendant 2 semaines puis 3 mg/kg x 2 pendant 2 semaines	Naissance
		200 mg/20 mL A diluer dans une solution isotonique glucosée	Poids < 1 000 gr	Per os : 0,5 mg/kg x 2 pendant 4 semaines  IV : 0,3 mg/kg x 2 Dosage des concentrations plasmatiques chez le prématuré	
Lamivudine Epivir®	Sirop	10 mg/mL		2 mg/kg x 2	3 mois (FDA naissance)
Névirapine Viramune®	Sirop	10 mg/mL Dilution au 1/10 <sup>e</sup> du sirop chez le prématuré	Nouveau-né à terme à risque faible d'infection  Dans le cadre d'une prophylaxie renforcée	<b>Poids ≥ 2,5 kg :</b> 15 mg/jour <b>Poids ≥ 2 et &lt; 2,5 kg :</b> 10 mg/jour <b>Poids &lt; 2 kg :</b> 2 mg/kg/jour  Schéma continu : Poids ≥ 2,5 kg : 15 mg/jour Poids ≥ 2 et < 2,5 kg : 10 mg/jour Poids < 2 kg : 2 mg/kg/jour En une prise/j pendant 2 semaines  Schéma en 3 prises (renforcement chez le prématuré à risque élevé d'entéropathie) : 2 mg/kg à H0, H48 et J6 La 2 <sup>e</sup> et la 3 <sup>e</sup> dose sont administrées si l'état digestif le permet	<b>Pas de limite d'âge (FDA naissance)</b>
Lopinavir /r Kaletra®	Suspension	80 mg/mL de lopinavir	Peu de données disponibles Contre-indiqué chez le prématuré Attention au risque de surdosage	<b>Posologie notifiée en ml et mg/prise et non en mg/kg +++</b> Poids de 2 à 6 kg : 1 ml x 2 (soit 80 mg dose totale par prise) Dosage des concentrations plasmatiques à J3 et J15	2 ans (FDA 14 j)

**Tableau 3 : Suivi biologique des nourrissons de mères infectées par le VIH**

EXAMENS	CORDON	J0-J3	M1	M3	M6	M12	M18 à 24
ARN-VIH et/ou ADN-VIH		X	X	X	X		
Sérologie VIH							X
NFS – Plaquettes		X	X	X	X	X	X
ASAT, ALAT		X	X	X	X	X	X
Lipase		X	X	X			X
Ionogramme		X	X	X			X
Urée, créatinine		X	X	X			X
Calcium, phosphore		X	X	X			X
Lactates			X	X	X*		X*
CPK – LDH			X	X	X*		X*
Bilirubine**	X						

\* Si anomalies sous traitement ou symptômes cliniques

\*\* Si traitement maternel par atazanavir et/ou raltégravir

## Points forts

### *Désir d'enfant*

- La question du désir d'enfant doit faire partie du suivi et doit être abordée avec toute femme ou homme vivant avec le VIH.
- L'information du partenaire d'une personne infectée par le VIH comporte deux aspects : le partage du secret concernant l'infection à VIH, qui est à encourager vivement, et les modalités possibles de la procréation.
- La fertilité féminine diminuant avec l'âge, notamment après 35 ans, et en cas d'infection par le VIH, incite à évaluer le pronostic de fertilité et à débiter la prise en charge précocement.
- Au sein d'un couple hétérosexuel stable, le risque de transmission du VIH lors de rapports sans préservatif est très faible (estimé à moins de 1/10 000) dans les conditions de charge virale plasmatique indétectable au long cours (> 6 mois) sous traitement antirétroviral et en l'absence d'inflammation du tractus génital et d'IST.
- Chez un homme ayant une charge virale plasmatique indétectable au long cours, l'excrétion virale dans le sperme est peu fréquente, mais reste possible de façon persistante ou intermittente. L'excrétion virale dans les voies vaginales de la femme traitée au long cours semble également peu fréquente.
- Dans ce contexte, la mise en route d'un traitement ARV répond à 3 objectifs : la santé à long terme de la PVVIH [AI], la prévention de la transmission dans le couple ou TasP [AI] et, s'il s'agit d'une femme infectée, la réduction optimale du risque de TME [AII].
- L'assistance médicale à la procréation (AMP) répond à deux objectifs dans le contexte du VIH : permettre au couple de procréer sans renoncer aux préservatifs et/ou traiter une infertilité.

### *Dépistage*

- La proposition d'un dépistage de l'infection VIH à toute femme enceinte est une obligation réglementaire ; ce dépistage doit s'accompagner d'une information sur le VIH et ne peut être réalisé qu'en l'absence d'opposition de sa part.
- En cas de contamination pendant la grossesse, le risque de transmission mère-enfant est élevé.

### *Contraception et interruption volontaire de grossesse*

- Les contraceptifs hormonaux oraux, l'implant, les patchs et anneaux ont une activité modifiée chez les femmes traitées par les ARV inducteurs enzymatiques (IP/r et certains INNTI), ce qui nécessite de vérifier les interactions possibles au moment de leur prescription.
- Chez certains couples motivés pour éviter tout risque de transmission sexuelle, le préservatif masculin peut faire office de contraception avec une bonne efficacité.

## *Grossesse*

- Chez une femme vivant avec le VIH, la grossesse doit être considérée à risque nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.
- Le risque de TME du VIH-1 est d'autant plus faible que la charge virale maternelle est basse et que la durée du traitement est longue, et ce indépendamment des ARV utilisés. La transmission est nulle, avec un intervalle de confiance à 95% de 0 à 0,1%, lorsque la femme a pris un traitement pendant toute la grossesse avec une charge virale à l'accouchement < 50 copies/mL).
- La césarienne programmée et la perfusion de zidovudine à l'accouchement sont des moyens de prévention de la TME dont l'efficacité est prouvée lorsque la femme enceinte n'a pas reçu d'ARV ou lorsque sa charge virale plasmatique reste élevée.
- Le risque de malformations chez les enfants exposés aux ARV n'est pas globalement augmenté ; cependant, la prise d'efavirenz au premier trimestre est associée à une augmentation du risque de malformations du système nerveux et la prise de zidovudine à des cardiopathies.
- Une augmentation du taux d'accouchement prématuré est associée aux traitements par multithérapie avec IP/ritonavir.
- Le risque que représente pour l'enfant l'exposition aux ARV reste une préoccupation, y compris pour les molécules les plus largement et anciennement prescrites. Une pharmacovigilance particulière (telle qu'elle est réalisée dans la cohorte nationale EPF) est recommandée pour les molécules récentes pour lesquelles il n'existe pas ou peu de données (ténofovir, darunavir, anti-intégrases, maraviroc, étravirine, rilpivirine).

## *Enfant né d'une mère infectée par le VIH*

- Le diagnostic précoce se fait par PCR ARN VIH-1 ou VIH-2 ou par PCR ADN VIH-1 ou VIH-2. L'absence de transmission mère-enfant peut être affirmée après deux examens PCR négatifs dont un au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant.
- Une sérologie vers 18-24 mois, à l'occasion d'un bilan permettant d'évaluer le développement de l'enfant à distance de l'exposition périnatale aux ARV, reste justifiée pour identifier les très rares cas de contamination postnatale.

## **Le groupe d'experts recommande :**

### *Désir d'enfant*

– d'adresser les personnes qui souhaitent avoir un enfant à une consultation préconceptionnelle spécialisée pour présenter aux couples le plus objectivement possible les différentes modalités de conception et leurs risques respectifs, en fonction de leur bilan de fertilité et de leur histoire VIH :

- . la procréation naturelle ;
- . l'auto-insémination, lorsque la femme est infectée par le VIH ;
- . l'AMP.

– d'évaluer les conditions d'une procréation naturelle selon 3volets :

- . virologique : traitement antirétroviral au long cours avec bonne observance et charge virale plasmatique stable et indétectable depuis au moins 6 mois [AI] ;
  - . génital : absence d'infection, d'inflammation ou de plaie génitale chez l'homme et la femme (vérifiée au besoin par prélèvements microbiologiques et spermologiques) [BIII] ;
  - . fertilité de l'homme et de la femme : explorations à adapter à l'âge et aux antécédents [BIII].
- de débiter un traitement ARV chez toute PVVIH homme ou femme ayant un projet d'enfant [AI].
  - de proposer que le traitement d'une co-infection par le virus de l'hépatite C soit réalisé avant de débiter une grossesse afin de ne pas exposer le fœtus au traitement ;
  - de contrôler la sérologie VIH du ou de la partenaire non-infecté tous les 6 mois et de façon plus rapprochée en cas de grossesse [AIII].

La PrEP (Prophylaxie pré-exposition) n'est pas recommandée dans ce contexte.

#### *Dépistage*

- de proposer un contrôle de la sérologie VIH en début de grossesse, à la consultation du 6e mois, voire à l'accouchement, aux femmes séronégatives qui sont exposées à un risque particulier de transmission (partenaire séropositif, ou de statut sérologique inconnu, multipartenariat) [AII] ;
- de proposer, à l'arrivée en travail, un test rapide de dépistage à toute femme dont le statut VIH n'est pas connu (de même que chez une femme ayant un partenaire séropositif) [AII] ;
- d'inciter et de proposer le test de dépistage aux futurs pères et aux partenaires sexuels [AII] ;
- de proposer systématiquement le test de dépistage chez toute femme consultant pour IVG [AII].

#### *Contraception et interruption volontaire de grossesse*

- de rechercher systématiquement les interactions entre ARV et contraceptifs hormonaux [AII] ;
- de privilégier les dispositifs intra-utérins comme contraception chez les femmes infectées par le VIH [AII] ;
- d'utiliser les œstroprogestatifs et progestatifs, en l'absence de contre-indication, chez les femmes qui prennent un traitement ne comportant pas d'inducteurs enzymatiques [BIII].

#### *Grossesse*

- d'utiliser, sauf cas particuliers, une trithérapie associant deux INTI et un IP associé au ritonavir [AII] ;
- de prescrire si possible (de première intention) : l'association abacavir + lamivudine en l'absence d'allèle HLA B5701 [AII], ou ténofovir + emtricitabine [AII], ou zidovudine

+ lamivudine [BI] ; un IP/r à base de darunavir [AII], atazanavir [AII] ou en alternative lopinavir [BII] ;

– chez une femme ne prenant pas encore un traitement ARV, de le débiter le plus précocement possible [AII] ;

– chez une femme prenant un traitement avant d'être enceinte, dans la mesure du possible, de privilégier les ARV recommandés ci-dessus en première intention, ou les alternatives chez la femme enceinte (cf. Tableau). L'efavirenz ne doit pas être prescrit avant 12 semaines d'aménorrhée (SA) [AII]. Un ARV récent, qui n'est pas recommandé chez la femme enceinte sans être contre-indiqué, ne doit être prescrit que lorsque ce choix est nécessaire pour des raisons de tolérance ou d'efficacité [AIII] ;

– chez une femme débutant tardivement le traitement (au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse), d'envisager selon la charge virale initiale et l'âge gestationnel un renforcement par le rajout de raltégravir ou d'enfuvirtide ;

– de réaliser un suivi multidisciplinaire rapproché, comportant une séance d'évaluation thérapeutique mensuelle (charge virale et tolérance), avec une ou plusieurs séances d'hospitalisation de jour pendant la grossesse selon la situation sociale, obstétricale, l'observance, et les résultats immunovirologiques [BII] ;

– de prévoir l'accouchement par voie basse lorsque la charge virale est < 50 copies/mL autour de 36 SA [AII], de réaliser une césarienne prophylactique à 38-39 SA lorsque la charge virale est > 400 copies/mL [AI] et d'évaluer au cas par cas lorsque la charge virale est entre 50 et 400 copies/mL, en envisageant un renforcement du traitement ARV et un contrôle rapproché [BIII] ; une co-infection par le VHC ou le VHB n'est pas une indication de césarienne [BII] ;

– de ne pas prescrire de perfusion de zidovudine pendant l'accouchement si la charge virale maternelle est < 50 copies/mL à 36 SA [BII] et de mettre en route une perfusion de zidovudine si la dernière charge virale disponible est > 50 copies/mL [BII] ou en cas de complication obstétricale, telle qu'un accouchement prématuré, une hémorragie ou une chorio-amnionite pendant le travail [BIII] ;

– d'utiliser en cas de perfusion d'AZT, un débit de perfusion diminué de moitié par rapport à la posologie classique, avec une dose de charge de 1 mg/kg, puis une dose d'entretien de 0,5 mg/kg/h [AII]

– en cas de rupture prématurée des membranes :

. à terme (après 34 SA), de ne pas attendre pour déclencher ou Césariser en cas de haut risque de TME (notamment dernière charge virale > 400 copies/mL) [BII] ;

. avant 34 SA, la décision multidisciplinaire doit se fonder sur l'âge gestationnel et le contrôle de la charge virale maternelle ; si la mère est traitée par ARV et surtout si sa charge virale est indétectable, il convient de privilégier la corticothérapie maturative sous antibioprophylaxie et éviter une naissance très prématurée, sauf au moindre signe de chorioamnionite [BIII] ;

– de poursuivre le traitement antirétroviral après l'accouchement y compris si les CD4 > 500/mm<sup>3</sup> pour le bénéfice à long terme de la femme [AII] et pour diminuer le risque de transmission sexuelle au sein du couple [AII].

– de maintenir la contre-indication de l'allaitement maternel en France chez les femmes infectées par le VIH [AI].

### *Enfant né d'une mère infectée par le VIH*

- de proposer un traitement postnatal prophylactique par la zidovudine pendant 4 semaines [AI] ou la névirapine pendant 2 semaines [BIII] ;
- de renforcer le traitement postnatal dès la naissance, dans les cas suivants :
  - . mère n'ayant pas reçu de traitement durant la grossesse [AII],
  - . ARN-VIH maternel plasmatique  $\geq 400$  copies/mL à l'accouchement [AII],
  - . si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse (prise en charge tardive) [AII]
- d'utiliser, en cas de renforcement du traitement prophylactique, chez le nouveau-né à terme, l'association zidovudine + lamivudine pendant 4 semaines en combinaison avec la névirapine pendant 2 semaines [AII] ;
- d'utiliser, en cas de renforcement du traitement prophylactique, chez le nouveau-né prématuré, l'association zidovudine (à dose adaptée chez le nouveau-né  $\leq 1000$  gr) + lamivudine pendant 4 semaines en combinaison avec la névirapine pendant 2 semaines [AII]. En cas de voie orale impossible, de débiter par la zidovudine IV et la névirapine en 3 prises orales à H0, H48 et J6, si l'état digestif le permet [BIII] et de passer dès que possible à la zidovudine par voie orale pour un total de 4 semaines;
- de ne pas utiliser le lopinavir/r chez le prématuré ;
- de n'utiliser le lopinavir/r chez le nouveau-né à terme que dans des circonstances exceptionnelles (nécessité de renforcement ou virus résistant à la névirapine) dans un centre expérimenté [BII] ;
- de ne pas prescrire systématiquement une prévention par le cotrimoxazole dans l'attente du diagnostic de l'infection à VIH [BIII] ;
- de mettre en place le calendrier vaccinal en vigueur sans retard, renforcé pour le vaccin anti-pneumococque conjugué (schéma 3+1), et, initialement sans le BCG qui doit être reporté après la confirmation de l'absence d'infection par le VIH [BIII].
- de mettre en place précocement un accompagnement psychologique destiné à rassurer les parents, dès les premiers jours de vie avec l'objectif principal qu'une bonne relation mère-enfant s'établisse en dépit du contexte angoissant de l'attente du diagnostic d'infection.

## RÉFÉRENCES

- (1) Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e55747
- (2) Bujan L, Daudin M, Matsuda T, et al. Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes. *AIDS*. 2004;18(5):757-66
- (3) Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, et al. HIV-1 DNA levels in peripheral blood mononuclear cells and cannabis use are associated with intermittent HIV shedding in semen of men who have sex with men on successful antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis*. 2014;58(12):1763-70
- (4) Dulioust E, Leruez-Ville M, Guibert J, et al. No detection of HIV 1-RNA in semen of men on efficient HAART in the past 4 years of a 2002-2009 survey. *AIDS*. 2010;24(10):1595-8
- (5) Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. *Aids*. 2012;26(8):971-5
- (6) Ferraretto X, Estellat C, Damond F, et al. Timing of intermittent seminal HIV-1 RNA shedding in patients with undetectable plasma viral load under combination antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2014;9(3):e88922
- (7) Cu-Uvin S, DeLong AK, Venkatesh KK, et al. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *Aids*. 2010;24(16):2489-97
- (8) Prazuck T, Chaillon A, Avettand-Fenoel V, et al. HIV-DNA in the genital tract of women on long-term effective therapy is associated to residual viremia and previous AIDS-defining illnesses. *PLoS One*. 2013;8(8):e69686
- (9) Ohl J, Partisani M, Demangeat C, et al. [Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38(5):313-7
- (10) Mabileau G, Schwarzingler M, Flores J, et al. HIV-serodiscordant couples desiring a child: 'treatment as prevention,' preexposure prophylaxis, or medically assisted procreation? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;10.1016/j.ajog.2015.05.010
- (11) Bujan L, Hollander L, Coudert M, et al. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREATHe network. *AIDS*. 2007;21(14):1909-14
- (12) Semprini AE, Macaluso M, Hollander L, et al. Safe conception for HIV-discordant couples: insemination with processed semen from the HIV-infected partner. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;10.1016/j.ajog.2013.02.009
- (13) Leruez-Ville M, Thiounn N, Poirot C, et al. Intracytoplasmic sperm injection with microscopically retrieved spermatozoa in azoospermic men infected with human immunodeficiency virus 1 or hepatitis C virus: the EP43 AZONECO ANRS study. *Fertil Steril*. 2013;99(3):713-7
- (14) Maraux B, Hamelin C, Bajos N, et al. Women living with HIV still lack highly effective contraception: results from the ANRS VESPA2 study, France, 2011. *Contraception*. 2015;92(2):160-9
- (15) Tittle V, Bull L, Boffito M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between antiretrovirals and oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(1):23-34
- (16) Stringer Em Fau - Kaseba C, Kaseba C Fau - Levy J, Levy J Fau - Sinkala M, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. (1097-6868 (Electronic))
- (17) Frange P, Chaix ML, Veber F, et al. Missed opportunities for HIV testing in pregnant women and children living in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):e60-2
- (18) Mandelbrot L, Tubiana R, LeChenadec J, et al. No perinatal transmission of HIV-1 from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis*. 2015;10.1093/cid/civ578

- (19) 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(2):289-99
- (20) Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):585-96
- (21) Read PJ, Mandalia S, Khan P, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *Aids*. 2012;26(9):1095-103
- (22) Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1348-60
- (23) Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. *AIDS*. 2009;23(10):1235-43
- (24) Sofeu CL, Warszawski J, Ateba Ndongo F, et al. Low birth weight in perinatally HIV-exposed uninfected infants: observations in urban settings in Cameroon. *PLoS One*. 2014;9(4):e93554
- (25) Heidari S, Mofenson L, Cotton MF, et al. Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV: a review of potential effects on HIV-exposed but uninfected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57(4):290-6
- (26) Blanche S WJ. Tolerance des antiretroviraux Durant la grossesse. . *Med Sci (Paris)*. 2013;Apr;29(4):383-8
- (27) Else LJ, Taylor S, Back DJ, et al. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the fetal compartment (placenta and amniotic fluid). *Antivir Ther*. 2011;16(8):1139-47
- (28) Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, et al. Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study. *PLoS Med*. 2014;11(4)
- (29) Sibiude J, Le Chenadec J, Bonnet D, et al. In Utero Exposure to Zidovudine and Heart Anomalies in the ANRS French Perinatal Cohort and the Nested PRIMEVA Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2015;61(2):270-80
- (30) Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr*. 2015;169(1):48-55
- (31) Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999;354(9184):1084-9
- (32) Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2015;10.1093/cid/civ437
- (33) Fowler MG, Qin, M., Fiscus, S.A., Currier, J.S., Mamanani, B., Martinson, F., Chipato, T., Browning, R., Shapiro, D., Mofenson, L. PROMISE: Efficacy and Safety of 2 Strategies to Prevent Perinatal HIV Transmission. *CROI*; February 23-26, 2015; Seattle, WA2015.
- (34) Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA*. 2011;306(1):70-8
- (35) Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B, et al. Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers: NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children cohort study). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(1):76-85
- (36) Andre-Schmutz I, Dal-Cortivo L, Six E, et al. Genotoxic signature in cord blood cells of newborns exposed in utero to a Zidovudine-based antiretroviral combination. *J Infect Dis*. 2013;208(2):235-43
- (37) Vivanti A, Soheili TS, Cucuini W, et al. Comparing genotoxic signatures in cord blood cells from neonates exposed in utero to zidovudine or tenofovir. *AIDS*. 2015;29(11):1319-24

- (38) Olivero OA, Torres LR, Gorjifard S, et al. Perinatal Exposure of Patas Monkeys to Antiretroviral Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors Induces Genotoxicity Persistent for up to 3 Years of Age. *J Infect Dis.* 2013;jit146 [pii]10.1093/infdis/jit146
- (39) Benhammou V, Warszawski J, Bellec S, et al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS.* 2008;22(16):2165-77
- (40) Le MP, Mandelbrot L, Descamps D, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of ritonavir-boosted atazanavir (300/100 mg once daily) in HIV-1-infected pregnant women. *Antivir Ther.* 2015;10.3851/IMP2936
- (41) Azria E, Moutafoff C, Schmitz T, et al. Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving a lopinavir/ritonavir-containing regimen. *Antivir Ther.* 2009;14(3):423-32
- (42) Colbers A, Hawkins D, Hidalgo-Tenorio C, et al. Atazanavir exposure is effective during pregnancy regardless of tenofovir use. *Antivir Ther.* 2015;20(1):57-64
- (43) Courbon E, Matheron, S, Mandelbrot, L, Tubiana, R, Marcelin, A-G , Faucher, P, Descamps, D, Peytavin, G. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic of Darunavir/ritonavir-containing Regimen in Pregnant HIV+ Women. CROI; Seattle, WA, USA2012.
- (44) Campbell TB, Smeaton LM, Kumarasamy N, et al. Efficacy and safety of three antiretroviral regimens for initial treatment of HIV-1: a randomized clinical trial in diverse multinational settings. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001290
- (45) WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretrovirals drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. World Health Organization 2013 [Accessed July 10, 2014]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/2013/download/en>.
- (46) Clavel-Osorio C, Cazassus F, Stegmann S, et al. One-month transplacental pharmacokinetics of raltegravir in a premature newborn after short-course treatment of the HIV-1-infected mother. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6393-4
- (47) Boucoiran I, Tulloch K, Pick N, et al. A case series of third-trimester raltegravir initiation: Impact on maternal HIV-1 viral load and obstetrical outcomes. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015;26(3):145-50
- (48) Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, et al. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015;61(5):809-16
- (49) Fauchet F, Treluyer JM, Illamola SM, et al. Free And Total Lopinavir Pharmacokinetics in HIV-Infected Pregnant Women Using A Population Approach: Consequences On Dose Adjustment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;10.1128/AAC.00863-15
- (50) Else LJ, Douglas M, Dickinson L, et al. Improved oral bioavailability of lopinavir in melt-extruded tablet formulation reduces impact of third trimester on lopinavir plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):816-24
- (51) Colbers A, Molto J, Ivanovic J, et al. Pharmacokinetics of total and unbound darunavir in HIV-1-infected pregnant women. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):534-42
- (52) Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med.* 2011;12(9):570-9
- (53) Eley T, Bertz R, Hardy H, et al. Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review. *Antivir Ther.* 2013;18(3):361-75
- (54) Stek A, Best BM, Wang J, et al. Pharmacokinetics of Once versus Twice Daily Darunavir In Pregnant HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;10.1097/QAI.0000000000000668
- (55) Zorrilla CD, Wright R, Osiyemi OO, et al. Total and unbound darunavir pharmacokinetics in pregnant women infected with HIV-1: results of a study of darunavir/ritonavir 600/100 mg administered twice daily. *HIV Med.* 2014;15(1):50-6
- (56) Benaboud S, Hirt D, Launay O, et al. Pregnancy-related effects on tenofovir pharmacokinetics: a population study with 186 women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):857-62

- (57) Tubiana R, Mandelbrot L, Le Chenadec J, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a nucleoside analogue-sparing strategy to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: the ANRS 135 PRIMEVA phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):891-902
- (58) British\_HIV\_Association. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review) 2014 [June 14, 2014]. Available from: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Pregnancy/2012/BHIVA-Pregnancy-guidelines-update-2014.pdf>.
- (59) Snijdewind IJ, Smit C, Schutten M, et al. Low mother-to-child-transmission rate of Hepatitis C virus in cART treated HIV-1 infected mothers. *J Clin Virol.* 2015;68:11-5
- (60) Gueudin M, Lemee V, Ferre V, et al. Virologic diagnosis and follow-up of children born to mothers infected by HIV-1 group O. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36(1):639-41
- (61) Roques P, Robertson DL, Souquiere S, et al. Phylogenetic characteristics of three new HIV-1 N strains and implications for the origin of group N. *AIDS.* 2004;18(10):1371-81
- (62) Burgard M, Jasseron C, Matheron S, et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis.* 2010;51(7):833-43
- (63) Taron-Brocard C, Le Chenadec J, Faye A, et al. Increased Risk of Serious Bacterial Infections Due to Maternal Immunosuppression in HIV-Exposed Uninfected Infants in a European Country. *Clin Infect Dis.* 2014;59(9):1332-45
- (64) Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis.* 2015;60(3):333-7
- (65) Fauchet F, Treluyer JM, Valade E, et al. Maternal and fetal zidovudine pharmacokinetics during pregnancy and labour: too high dose infused at labour? *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(6):1387-96
- (66) Briand N, Jasseron C, Sibiude J, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(4):335 e1- e12
- (67) Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS.* 2014;28(7):1049-57
- (68) Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, et al. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(6):482 e1-5
- (69) Peters H, Byrne L, De Ruiter A, et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG.* 2015;10.1111/1471-0528.13442
- (70) Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):160 e1-9
- (71) Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2368-79
- (72) Hudgens MG, Taha TE, Omer SB, et al. Pooled individual data analysis of 5 randomized trials of infant nevirapine prophylaxis to prevent breast-milk HIV-1 transmission. *Clin Infect Dis.* 2013;56(1):131-9
- (73) Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9812):221-8
- (74) Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS.* 2013;27(6):991-1000
- (75) Epalza C, Goetghebuer T, Hainaut M, et al. High incidence of invasive group B streptococcal infections in HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics.* 2010;126(3):e631-8

- (76) Landreau-Mascaro A, Barret B, Mayaux MJ, et al. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet*. 2002;359(9306):583-4
- (77) Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C, et al. Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(4):695-701
- (78) Trocme N, Courcoux MF, Tabone MD, et al. [Impact of maternal HIV status on family constructions and the infant's relational environment during the perinatal period]. *Arch Pediatr*. 2013;20(1):1-8

# Chapitre 10

## Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH

*La prise en charge du nouveau-né avant le diagnostic d'infection et le suivi de l'enfant non infecté par le VIH sont traités dans le chapitre « Désir d'enfant et grossesse ».*

### Introduction

Environ 1 500 enfants infectés par le VIH vivent en France. Le taux de nouvelles infections pédiatriques est très faible de l'ordre de 9 pour 1 million de naissances et par an (1). En effet, grâce au traitement préventif de la transmission du virus de la mère à l'enfant durant la grossesse, moins de 10 à 15 nouveau-nés infectés par le VIH-1 naissent chaque année en France. La grande majorité des nouveaux diagnostics d'infection sont effectués chez des enfants migrants provenant de zones de forte endémie (1). Parfois ces enfants ont déjà été traités dans leur pays d'origine et sont porteurs de virus multirésistants. Bien que rares, quelques diagnostics tardifs, en général au stade Sida, sont aussi effectués chez des enfants nés en France dont les mères ont échappé au dépistage (dépistage non fait pendant la grossesse, ou primo-infection maternelle en cours de grossesse ou d'allaitement). L'évolution de l'infection pédiatrique est donc marquée par une proportion croissante d'adolescents. Outre les difficultés de prise en charge thérapeutique et psychologique à cet âge, se pose le problème de la transition en service d'adultes qui nécessite une collaboration étroite entre les structures pédiatriques et adultes. Les adolescents infectés par voie sexuelle sont, quant à eux, pour la plupart suivis en médecine adulte. Il est important de signaler le dénuement social, psychologique et administratif de nombreuses familles – d'origine africaine pour la plupart – justifiant le recours à un accompagnement multidisciplinaire. Enfin, la complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances et le faible nombre d'enfants infectés en France imposent que le suivi thérapeutique soit effectué dans un centre spécialisé.

### Généralités sur le traitement antirétroviral en pédiatrie

Malgré quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antirétroviraux, les objectifs généraux sont les mêmes que chez l'adulte, notamment dans l'obtention d'une charge virale plasmatique durablement indétectable, pour restaurer les capacités du système immunitaire, bloquer toute progression de la maladie et prévenir la sélection de mutations de résistance. L'essentiel des connaissances est extrapolé de l'expérience du traitement des adultes, qu'il importe donc de bien connaître avant de prendre en charge un enfant infecté.

### *Particularités du profil évolutif de l'infection de l'enfant*

En l'absence de traitement, la maladie de l'enfant est d'évolution bimodale : environ 15 % des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère souvent associée à une encéphalopathie. Les autres enfants ont un profil évolutif peu différent de celui de l'adulte avec un risque cumulé de Sida de l'ordre de 4 à 5 % par an. La classification CDC utilisée en pédiatrie est détaillée dans le tableau 1 en annexe du chapitre. Environ 2 % des enfants ont un profil de non progresseurs à long terme (à 10 ans) (2). Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement antirétroviral efficace.

## **Limites du choix des antirétroviraux en pédiatrie**

Des progrès indéniables ont été faits ces dernières années dans la mise à disposition de formes pédiatriques des antirétroviraux. D'importants efforts doivent encore être faits par l'industrie pharmaceutique dans le développement de formes galéniques adaptées et au goût acceptable. Aucune des formulations combinées associant deux ou trois antirétroviraux n'est disponible en pédiatrie en France, contrairement aux formes génériques disponibles dans les pays à faibles ressources. Enfin, le délai entre l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'adulte et son extension à l'enfant est parfois beaucoup trop long, obligeant à des prescriptions hors AMM basées sur des données de pharmacocinétique et de tolérance souvent insuffisantes.

Depuis le rapport 2013, des données de pharmacocinétique de tolérance et d'efficacité ont été obtenues pour plusieurs molécules, permettant désormais d'abaisser l'âge de leur administration (cf. tableau 2 en annexe). C'est le cas pour le darunavir (AMM à 3 ans), le raltégravir (AMM à 4 semaines), le dolutégravir (AMM à 12 ans) ou l'étravirine (AMM à 6 ans). Mais les présentations pédiatriques utilisées dans les essais cliniques ne sont toujours pas disponibles en France pour certaines molécules. Par ailleurs, certaines molécules utilisées depuis plusieurs années chez l'adulte n'ont toujours pas d'AMM chez l'enfant. D'autres sont autorisées pour l'enfant aux États-Unis par la FDA, mais pas encore Europe. Leur utilisation en première ligne ne peut donc être envisagée.

## **Résultats des multithérapies en pédiatrie et importance de l'évaluation à long terme**

Comme chez l'adulte, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure chez l'enfant infecté par le VIH et traité. La proportion d'enfants ayant une charge virale plasmatique indétectable sous traitement se rapproche de celle observée chez l'adulte, tout en restant inférieure à celle-ci. Certaines études retrouvent en effet un risque relatif d'échec chez l'enfant de l'ordre de 2,2 par rapport à l'adulte (3). D'autres montrent une amélioration du succès virologique allant jusqu'à 77% voire près de 90% dans les périodes les plus récentes (4).

Ces progrès sont liés d'une part à une meilleure connaissance des molécules, de leur biodisponibilité chez l'enfant et de leurs effets indésirables, d'autre part à la mise à disposition de molécules plus puissantes et surtout à un meilleur accompagnement de l'enfant et de sa famille aux différentes phases du traitement.

Une des principales questions de la prise en charge est désormais centrée sur l'efficacité à long terme des traitements, ainsi que sur leur impact bénéfique ou délétère sur les nombreux organes ou systèmes cellulaires (cerveau, rein, foie, os, endothélium vasculaire...) concernés par les effets directs ou indirects de l'infection. Cette réflexion, commune avec celle de la médecine adulte, doit tenir compte des spécificités d'un organisme en développement. La participation des adolescents et jeunes adultes aux différents protocoles de recherche en cours à ce sujet est encouragée, notamment l'étude de cohorte COVERTE soutenue par l'ANRS.

## **Stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant et suivi**

### **L'initiation du traitement antirétroviral (données générales)**

En dehors des études spécifiques de pharmacologie chez l'enfant, les données disponibles en pédiatrie sont pour la plupart des études observationnelles non comparatives. Les grandes études comparatives viennent désormais principalement d'Afrique sub-saharienne où vivent la plupart des enfants infectés. Le niveau de morbidité et mortalité y est toutefois différent de celui observé dans les pays à ressources médicales élevées, rendant l'extrapolation des résultats parfois difficile. Le seul aspect bien argumenté est celui de la prise en charge thérapeutique de la forme précoce et sévère avec encéphalopathie et de sa prévention par un traitement antirétroviral systématique précoce (5,6). Mais au-delà de l'âge de un an, aucune étude ne permet formellement de mettre en évidence le bénéfice d'un traitement précoce, probablement en partie du fait d'un manque de puissance des études (6,7).

Cependant, un certain nombre d'arguments justifie un traitement de plus en plus large des enfants infectés. Des données issues d'études pédiatriques sur la qualité de la reconstitution immunitaire et

sur la réduction du réservoir viral (8, 9), les données extrapolées des grandes cohortes d'adultes et en particulier de l'étude START (10), l'impact du VIH dans le cadre d'une infection prolongée chez l'enfant dont la durée est supérieure à celle de l'adulte et la meilleure connaissance de l'utilisation des traitements en pédiatrie sont autant d'arguments plaçant en faveur d'un traitement de tous les enfants infectés. Ainsi, en 2015, le groupe d'experts recommande que tout enfant infecté par le VIH soit traité le plus rapidement possible.

#### **L'enfant de moins de 24 mois**

Le traitement doit être proposé systématiquement et précocement. Le problème majeur est d'éviter le développement d'une forme précoce et sévère de l'infection. Le bénéfice d'une multithérapie précoce pour les 15 à 20 % de nourrissons à risque de forme sévère est cependant à mettre en balance avec les inconvénients potentiels d'une multithérapie précoce pour la majorité des nourrissons dont l'évolution de l'infection sera plus lente. En termes de rapport bénéfice/risque à cet âge de la vie, les difficultés thérapeutiques sont maximales, compte tenu du manque d'information sur la pharmacocinétique et la tolérance des molécules antirétrovirales. En outre, la plupart des nourrissons infectés naissent aujourd'hui de parents vivant dans des conditions de grande précarité matérielle, psychologique et administrative, le plus souvent responsables de l'échec de la prophylaxie maternelle. Ces grandes difficultés ne doivent pas influencer la décision d'un traitement sans délai (dans les 2 semaines). Toutefois elles compliquent singulièrement sa mise en œuvre, imposant un accompagnement social intensif et souvent une administration médicamenteuse très encadrée sous peine d'un échec assuré.

Le traitement une fois débuté ne doit pas être interrompu. Il est important de noter que la mise sous traitement précoce des enfants infectés oblige à recourir dès la première ligne thérapeutique à des molécules ne disposant pas d'AMM pour l'âge (en particulier le lopinavir/r).

#### **L'enfant de plus de 24 mois**

La prise en charge à cet âge-là concerne majoritairement des enfants nés hors de France. Le traitement doit être proposé systématiquement. Lorsque l'enfant est symptomatique (stades B et C de la classification CDC), un traitement antirétroviral est recommandé sans délai, dans les 2 semaines suivant le diagnostic, quel que soit le niveau des paramètres immunovirologiques. Chez l'enfant asymptomatique ou peu symptomatique (stade N ou A du CDC), l'évaluation pronostique est basée sur la mesure du taux de lymphocytes CD4 et de la charge virale. Chez l'enfant, le taux de lymphocytes CD4 est généralement exprimé en pourcentage du nombre total de lymphocytes, en raison des variations physiologiques du nombre de lymphocytes avec l'âge. Quelques discordances entre pourcentage et valeur absolue du taux de CD4 (pourcentage élevé dans le contexte d'une lymphopénie ou l'inverse), incitaient en 2010 à considérer les deux expressions de ce paramètre et à se baser sur le moins bon des deux en cas de discordance. Toutefois, une étude pédiatrique a mis en évidence la meilleure valeur pronostique de la valeur absolue des CD4 en fonction de l'âge par rapport au pourcentage (11).

Les seuils de risque d'une infection opportuniste sont plus élevés dans les premières années de vie : le risque de Sida à un an devient significatif pour des valeurs de CD4 inférieures à  $<200/\text{mm}^3$  (15%) pour les plus de 5 ans, à  $<750/\text{mm}^3$  (20%) avant 3 ans ou  $<500/\text{mm}^3$  (20%) entre 3 et 5 ans. Des CD4 en deçà de ces seuils motivent l'initiation d'un traitement sans délai.

Le groupe d'experts recommande de traiter tous les enfants le plus tôt possible après le diagnostic d'infection (impérativement dans les 2 premières semaines en cas de facteur de risque de progression), et de préparer la famille à l'acceptation du traitement pour ne pas le différer.

Dans de très rares situations où les conditions d'initiation ne sont pas réunies le traitement peut éventuellement être différé au-delà de 3 mois sous réserve que le statut clinique et immunologique n'expose pas à un risque élevé de progression à court ou moyen terme. Ces situations sont les suivantes :

- enfant de plus de 2 ans totalement asymptomatique (hors adénopathies), ayant une croissance normale, en l'absence d'infections ORL, bronchiques ou cutanées à répétition, ayant une activité physique intacte, avec un taux de CD4 régulièrement  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$  (25%) entre 2 et 3 ans,  $\geq 750/\text{mm}^3$  (25%) entre 3 et 5 ans ou  $\geq 500/\text{mm}^3$  (25%) après 5 ans et une charge virale VIH-1  $<100\ 000$  copies/mL

En attendant la mise sous traitement, le suivi doit être rapproché – au minimum une fois par trimestre – afin de détecter rapidement les modifications des statuts clinique, immunologique et/ou virologique qui justifieraient la mise en place d'un traitement.

### **Indications thérapeutiques. Recommandations.**

**Tout enfant infecté par le VIH-1 doit recevoir un traitement antirétroviral le plus tôt possible [AII].**

**Dans certaines situations ce traitement est à initier sans délai (dans les 2 semaines) :**

**– chez tous les enfants de moins de 24 mois dès le diagnostic afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie [AI] ;**

**– chez les enfants symptomatiques (CDC B ou C) [AI] ;**

**– chez les enfants asymptomatiques ou peu symptomatiques (CDC N ou A) :**

**\*ayant des CD4 < 750/mm<sup>3</sup> (20%) entre 2 et 3 ans et <500/mm<sup>3</sup> (20%) entre 3 et 5 ans),**

**\* ou < 200/mm<sup>3</sup> (15%) après 5 ans [AI].**

**Il est recommandé que le délai d'initiation soit porté à un minimum de 4 semaines en cas d'infection neuroméningée à cryptococque ou à Mycobacterium tuberculosis**

**Toutes les mesures d'accompagnement et d'aide à l'adhésion au traitement jugées nécessaires (soutien administratif et psychologique de la famille, consultation d'observance, infirmière à domicile voire hospitalisation courte ou en long séjour de l'enfant) doivent être immédiatement mises en œuvre pour la réussite du traitement.**

## **Choix des médicaments pour le traitement initial**

Les associations incluant deux INTI et un IP/r sont privilégiées par rapport à deux INTI et un INNTI. La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement et le manque de données suffisantes sur l'utilisation du dolutégravir en première ligne chez l'enfant justifie ce choix.

### **Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la trithérapie**

Trois associations d'INTI (abacavir+zidovudine, abacavir+lamivudine, lamivudine+zidovudine) sont utilisables avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte.

L'association abacavir+zidovudine est intéressante chez les nourrissons de moins de 24 mois et/ou chez les enfants dont l'observance est incertaine, après vérification de l'absence de l'allèle HLA B57\*01. En effet, la barrière génétique plus élevée de cette combinaison en comparaison à des associations comportant de la lamivudine peut prévenir la survenue de résistances aux INTI (12). Toutefois, le profil de toxicité de la zidovudine peut constituer une préoccupation à long terme et cette molécule est contre-indiquée en cas d'anémie sévère.

L'association abacavir+lamivudine a dans l'étude Penta 5 une meilleure efficacité que les associations abacavir + zidovudine et lamivudine + zidovudine. Cependant, les enfants inclus dans cet essai recevaient un traitement associant 2 INTI et le nelfinavir ou un placebo, et la possible supériorité de l'association abacavir + lamivudine n'a jamais été démontrée par rapport aux deux autres combinaisons d'INTI chez l'enfant recevant comme 3<sup>ème</sup> agent un INNTI ou un IP/r. La possibilité de l'administration de cette association en une prise journalière au delà de l'âge de 3 mois (13) peut faciliter l'observance.

Enfin l'association lamivudine+zidovudine dispose de comprimés à dose fixe (Combivir®) qui peuvent être intéressants pour leur relative petite taille.

Le risque d'allergie à l'abacavir est similaire à celui de l'adulte et la recherche de l'allèle HLA-B\*5701 est désormais nécessaire avant toute prescription de cette molécule. Le niveau de pénétration dans le système nerveux central des différentes molécules est mis en avant par certains pour prévenir ou traiter une encéphalopathie spécifique, mais les données cliniques comparatives sont insuffisantes pour établir des recommandations formelles.

Le ténofovir disoproxil fumarate a une AMM pour les enfants âgés de 2 à 18 ans, pour lesquels l'utilisation d'autres INTI n'est pas possible. Compte tenu des interactions du ténofovirDF avec le métabolisme phosphocalcique (susceptible d'avoir un retentissement encore insuffisamment évalué sur la minéralisation osseuse et peut-être la croissance de l'enfant) et de sa potentielle néphrotoxicité à moyen/long terme, le groupe d'experts propose que son utilisation en première intention soit limitée (en dehors des situations de co-infection par le virus de l'hépatite B) aux adolescents ayant un stade de développement pubertaire de Tanner de 4/5, et sans insuffisance rénale pré-existante (clairance

de la créatinine < 90 ml/min). Chez ces adolescents, l'association tenofovir DF/emtricitabine sera privilégiée en première ligne à l'association abacavir + lamivudine en cas de charge virale  $\geq 5$  log copies/ml.

### Choix du 3<sup>ème</sup> agent

Le recours à un IP/r sera privilégié par rapport aux INNTI et aux INI. La faible barrière génétique des INNTI et du raltegravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement chez l'enfant, et le recul très faible sur l'utilisation du dolutegravir chez l'enfant, justifient ce choix.

Plusieurs études confortent cette stratégie thérapeutique privilégiant le recours initial aux IP/r chez l'enfant. Une étude randomisée a montré la supériorité d'un traitement initial comportant du lopinavir/r par rapport à un traitement comportant de la névirapine en termes de réponse virologique et de mortalité chez le nourrisson non exposé à la névirapine dans le cadre de la PTME (14). Chez le plus grand enfant, un avantage en faveur des IP/r a aussi été mis en évidence en termes de prévention des résistances en cas d'échec virologique (15).

En dessous de l'âge de 6 ans, le choix de l'IP est préférentiellement le lopinavir/r, en raison de la large expérience de son utilisation en pédiatrie, de sa coformulation et de l'existence de deux formes pédiatriques (comprimé de taille réduite et suspension buvable). Bien que l'AMM ait été accordée à 2 ans au vu des études disponibles, l'utilisation du lopinavir/r est possible chez le nourrisson. Elle reste contre-indiquée chez le nouveau-né prématuré (cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse »). Chez l'enfant plus grand, l'atazanavir/r (à partir de l'âge de 6 ans) et le darunavir/r (à partir de 12 ans) seront privilégiés par rapport au lopinavir/r compte tenu de leur mode d'administration plus simple (prise unique journalière, nombre de comprimés plus réduit) et de leur meilleure tolérance à court, moyen et long terme. L'atazanavir peut, dans des circonstances exceptionnelles, être administré chez l'enfant sans « boost » de ritonavir. Cependant, ce mode d'administration entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atazanavir et, par conséquent, une baisse potentielle d'efficacité de la trithérapie ; dans cette situation, l'utilisation du tenofovir est contre-indiquée. Un tel mode d'administration nécessite donc une augmentation de la posologie d'atazanavir et une surveillance rapprochée des dosages plasmatiques d'atazanavir ce d'autant qu'une toxicité rénale a été décrite chez l'adulte. Le darunavir est désormais disponible sous forme de suspension buvable, permettant son utilisation chez l'enfant à partir de l'âge de 3 ans. Cependant, son AMM pour l'enfant âgé de 3 à 12 ans est actuellement restreinte aux patients prétraités, avec des schémas posologiques proposés en 2 prises quotidiennes. De plus, il nécessite la co-administration de ritonavir dont l'acceptabilité en suspension buvable chez le jeune enfant est souvent médiocre. Toutefois un schéma en une prise en association au ritonavir dès 3 ans a été approuvé par la FDA chez l'enfant naïf ou prétraité sans virus présentant de mutation de résistance au darunavir.

Les autres IP disposant d'une AMM pédiatrique sont le fosamprenavir/r et le tipranavir/r, dont l'utilisation est actuellement exceptionnelle.

Une combinaison comportant un INNTI, qui peut être plus facile à prendre pour l'enfant, doit être réservée aux très rares situations de certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique et non pas aux échecs de traitement comportant un IP/r. Dans ce cas, la nevirapine est le seul INNTI à disposer d'une AMM en-dessous de l'âge de 3 ans, le métabolisme particulier de l'efavirenz ne permettant pas d'obtenir à cet âge des concentrations fiables. Au-delà de cet âge, une étude réalisée au Botswana a suggéré une diminution du risque d'échec virologique chez les enfants âgés de 3 à 16 ans et recevant en première ligne de l'efavirenz par rapport à de la nevirapine (16). Par ailleurs, une méta-analyse reprenant les études effectuées chez l'adulte et l'enfant suggère que, comparativement à la nevirapine, l'efavirenz est associé à moins d'effets indésirables sévères et moins d'arrêts de traitement pour intolérance malgré la survenue plus fréquente d'effets secondaires neuro-psychologiques (17). Au vu de ces données, le groupe d'experts recommande qu'en cas de trithérapie de première ligne associant un INNTI, l'efavirenz soit privilégié comme 3<sup>ème</sup> agent. L'etravirine dispose désormais d'une présentation galénique permettant son administration chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans, mais son utilisation est restreinte aux situations d'échec thérapeutique aux INNTI.

L'utilisation d'une quadrithérapie associant la nevirapine à trois INTI avec simplification secondaire est proposée par certains experts européens, du fait d'une bonne acceptabilité et de l'efficacité initiale (4). Cependant, l'efficacité à long terme de cette stratégie est équivalente à celle d'une trithérapie comportant un INNTI et deux INTI (16). Le groupe d'experts considère que les données disponibles

sont actuellement insuffisantes pour recommander le recours à une première ligne de quadrithérapie associant la nevirapine à trois INTI.

Concernant les INI, le raltégravir a désormais une AMM chez l'enfant âgé de plus de 4 semaines, avec une galénique en comprimés « à croquer » (pour l'enfant de poids  $\geq$  11kg) et en suspension buvable qui devrait être prochainement disponible en France. Le groupe d'experts considère que la faible barrière génétique du raltegravir incite à lui préférer en première ligne une IP/r compte tenu du risque élevé de difficultés d'adhésion thérapeutique chez l'enfant. Cependant, le recours au raltegravir chez le jeune enfant pourrait être discuté dans certaines rares indications, en particulier lors du diagnostic de formes avancées de SIDA pédiatrique avec encéphalite liée au VIH pour lesquelles on souhaiterait obtenir un contrôle virologique particulièrement rapide. Enfin, son utilisation pourrait être proposée (hors AMM) en cas de tuberculose traitée par rifampicine (en alternative à l'efavirenz), compte tenu des interactions entre la rifampicine et les IP/r. Concernant le dolutégravir, qui dispose d'une AMM permettant de l'administrer en première ligne chez l'enfant âgé de plus de 12 ans, les premières données d'acceptabilité, d'efficacité et de tolérance sont encourageantes mais encore très parcellaires. Dans l'attente de données complémentaires il est prématuré de recommander cette molécule chez l'enfant en première ligne. En revanche, c'est un traitement alternatif intéressant, en particulier compte tenu de sa galénique permettant une prise unique.

La prescription d'un test génotypique de résistance est nécessaire au moment du diagnostic de l'infection (sans pour autant retarder le début du traitement), compte tenu de la possibilité d'une résistance primaire du virus transmis par la mère ou acquise lors de la prophylaxie périnatale ; il est aussi indispensable chez des enfants provenant de zones d'endémie et déjà exposés à un traitement antirétroviral.

#### Choix du traitement initial. Recommandations (en l'absence de co-infection l'hépatite B ou de tuberculose)

Age		<3 ans	3-6 ans	6-12 ans	>12 ans
Traitement préférentiel	Association d'INTI	ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine) ABC + 3TC (ou FTC) 3TC (ou FTC) + ZDV			
	3 <sup>ème</sup> agent (par ordre de préférence)	LPV/r	LPV/r	ATV/r LPV/r	DRV/r ou ATV/r
Alternatives	Association d'INTI	Pas d'alternative			TDF + FTC (ou 3TC) si Tanner 4-5‡
	3 <sup>ème</sup> agent (par ordre de préférence)	NVP RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	EFV ou LPV/r NVP DTG RAL**

ZDV = zidovudine; ABC = abacavir; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV = atazanavir/ritonavir; DRV = darunavir/ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; NVP = nevirapine; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutégravir; ATV = atazanavir.

\*en l'absence d'HLA B57\*01 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC) ; ‡ association TDF/FTC à privilégier chez l'adolescent en cas de charge virale > 100000 copies/ml ; \*\*à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles (voir texte)

## Le suivi du traitement et l'observance

Le suivi de l'enfant évaluera à chaque consultation – en plus de l'examen clinique et des mesures de croissance staturopondérale – l'observance, la tolérance et l'efficacité du traitement. La croissance staturopondérale et le développement pubertaire d'un enfant bien traité sont normaux. Le rattrapage d'une croissance pathologique peut être plus difficile chez des enfants mis sous traitement tardivement.

Une ou plusieurs visites rapprochées dans le premier mois suivant l'initiation du traitement sont indispensables, notamment pour s'assurer de son acceptabilité et détecter le plus tôt possible d'éventuelles difficultés. Des consultations d'ETP peuvent permettre de s'assurer de la bonne compréhension et de l'acceptabilité de ce traitement, et être reprises en fonction d'éventuels problèmes d'observance ou de changements thérapeutiques. Le rythme de suivi peut ensuite être espacé à tous les 2 à 3 mois puis tous les 3 à 4 mois chez les enfants dont la réplication virale est correctement contrôlée. La place du dosage des antirétroviraux est encore discutée. Il est certainement justifié (IIa) lors de l'emploi de molécules hors AMM, lors d'effets indésirables et chez les enfants chez qui un contrôle virologique n'est pas obtenu ou dont le virus présente des mutations de résistance aux IP.

La sensibilisation à l'observance peut débuter avant l'annonce à l'enfant de la séropositivité. Plusieurs obstacles peuvent altérer la prise de traitement chez l'enfant (18, 19) :

- une mauvaise information sur les modalités du traitement (prises, horaires...) ;
- des formes galéniques difficiles à prendre par l'enfant (nombre élevé de comprimés à avaler, volume des comprimés, mauvais goût des formes buvables) ;
- des effets indésirables pénibles ;
- l'ignorance de l'enfant de sa séropositivité, son manque de connaissances sur son infection et les risques liés à une observance insuffisante ;
- le refus des parents que l'enfant soit informé de son diagnostic ;
- la nécessité de se cacher pour prendre ou donner le traitement (stigmatisation, non information fréquente de l'entourage familial) ; secret vis-à-vis des collectivités (école, colonies...) ;
- l'implication inadaptée (insuffisante ou excessive) des parents, leur vécu personnel vis-à-vis de certains traitements ou effets secondaires les fragilités parentales au plan psychique.

## Les complications thérapeutiques

### Toxicité des médicaments

L'ensemble des complications décrites chez l'adulte l'ont été aussi chez l'enfant dans des études observationnelles, de cohortes ou des cas cliniques. Les phénomènes allergiques vis-à-vis de l'abacavir et de la névirapine sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Comme chez l'adulte, l'efavirenz induit chez l'enfant des troubles neurosensoriels, avec troubles du sommeil et difficultés d'apprentissage.

La toxicité mitochondriale peut être observée chez l'enfant à tout âge et dans la même expression que chez l'adulte, allant d'une hyperlactatémie asymptomatique jusqu'à une acidose lactique sévère avec défaillance multiviscérale. Les facteurs de risque en sont le jeune âge à l'initiation, les associations incluant la didanosine et/ou la stavudine. Le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé et doit être effectué en cas de symptomatologie évocatrice.

Le syndrome lipodystrophique a fait l'objet de plusieurs évaluations concordantes mais son incidence a considérablement diminué depuis quelques années. Il concernait 20 à 30 % des enfants ; cependant, il est parfois difficile à distinguer d'une simple surcharge pondérale d'origine alimentaire. De même l'hypertrophie mammaire est difficile à interpréter chez des enfants traités avant la puberté. La lipoatrophie est sans doute plus rarement observée chez l'enfant que chez l'adulte. La diminution de l'incidence des lipodystrophies est, sans doute liée au traitement plus précoce des enfants et aux molécules utilisées actuellement avec disparition de la stavudine de l'arsenal thérapeutique.

Une hypertriglycéridémie significative et/ou une hypercholestérolémie et/ou une insulino-résistance sont notées chez 15 à 30 % des enfants traités selon les études, en particulier à la puberté. L'utilisation des hypolipémiants n'est pas codifiée chez l'enfant. L'hypertriglycéridémie fréquemment observée sous lopinavir/r peut régresser lors de son remplacement par le darunavir/r ou par un INNTI. Les conseils hygiéno-diététiques doivent être proposés, mais leur efficacité préventive ou curative sur le syndrome lipodystrophique n'est pas établie. D'autres toxicités ont été observées, notamment osseuses et rénales de type Fanconi sous ténofovir, mais les données sont encore limitées et les

cofacteurs, probablement associés à ces toxicités, sont mal identifiés. L'évaluation du syndrome lipodystrophique et de l'hyperlipidémie associe l'examen clinique à la mesure du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques à jeun tous les 3 à 4 mois. Les autres toxicités sont évaluées comme chez l'adulte.

### **Syndrome inflammatoire de restauration immune**

Il peut être observé chez l'enfant dans les mêmes circonstances que chez l'adulte, mais d'éventuels facteurs de risque spécifiques à l'enfant restent à identifier. Dans les pays où le BCG est systématiquement administré à la naissance, on peut observer des BCGites liées à cette restauration immune. En l'absence de données spécifiques à l'enfant, les recommandations de prise en charge du syndrome de restauration immune sont les mêmes que celles proposées chez l'adulte.

### **La « simplification » thérapeutique, l'arrêt thérapeutique**

Les données concernant un changement de traitement pour cause de toxicité ou de simplification sont limitées. Elles concernent la substitution d'un IP/r par l'efavirenz ou de la stavudine par le ténofovir. La substitution d'un IP/r par l'efavirenz au sein d'une association virologiquement efficace est possible sous réserve d'une bonne adhésion et de l'absence de résistance à cette molécule et aux INTI associés. Cette résistance peut ne pas être décelée sur un génotype de résistance récent (notion de mutation de résistance « archivée »). La simple notion d'un échec thérapeutique même ancien avec cette classe de médicaments contre-indique cette substitution. Ainsi, le traitement en une prise unique quotidienne est désormais possible avec certaines associations de molécules. Cette prise unique est une aide réelle à l'adhésion thérapeutique de l'enfant.

Plusieurs études observationnelles rapportent l'évolution péjorative des paramètres immunovirologiques après interruption thérapeutique **et une étude de la cohorte française suggère des effets négatifs des interruptions non programmées (20)**. Une grande variabilité est observée tant dans les arrêts programmés que ceux imposés du fait d'une toxicité. Comme chez l'adulte, la rapidité de décroissance des CD4 après l'arrêt est liée à l'importance du déficit immunitaire à l'initiation du traitement. Les données récentes issues des essais chez l'adulte incitent à contre-indiquer l'interruption thérapeutique programmée, hors protocole spécifique de recherche.

### **La prise en charge de l'échec thérapeutique**

Comme l'ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d'enfants est cliniquement asymptomatique, sans déficit immunitaire, mais en échec virologique avec une réplication virale persistante. Il n'y a aucune donnée permettant de recommander chez l'enfant une attitude différente de celle définie chez l'adulte, en ce qui concerne les critères virologiques d'échec, la place du génotype de résistance pour le choix des associations de deuxième ligne (ou plus). Comme chez l'adulte, une réplication virale même faible peut conduire à l'émergence de virus résistants. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. **A l'adolescence, il convient d'être particulièrement vigilant lors de la prescription des molécules à barrière génétique faible.**

Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel **de bien identifier la/ les cause(s) de l'échec, dont la principale est liée à des défauts d'observance qu'il faut analyser, pour mettre en œuvre des dispositifs permettant d'améliorer l'observance du traitement (ETP, pilulier, application téléphonique, modalités de prise du traitement etc...)**. Il est nécessaire d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des résultats des génotypes de résistance antérieurs (interprétés selon l'algorithme en cours). Le recours aux médicaments ne disposant pas de l'AMM pédiatrique est ici souvent indispensable bien que, depuis 2010 et 2013, pour un certain nombre de molécules de 2<sup>e</sup> ligne l'âge d'utilisation figurant dans l'AMM a été abaissé (Cf. tableau 2 en annexe).

## **Vaccinations usuelles et prophylaxie des infections**

### **Vaccinations usuelles**

**L'ensemble des recommandations concernant la vaccination de l'enfant infecté par le VIH sont abordés dans le chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs » chapitre vaccination.**

## Prophylaxie des infections bactériennes et opportunistes

Ce sujet a été très peu abordé en pédiatrie depuis l'ère des multithérapies. La remontée des CD4 au-dessus des seuils définissant le stade 3 de la classification du CDC pour une période de plus de 6 mois permet un arrêt de la prophylaxie contre la pneumocystose. Dans la première année de vie, le risque de pneumocystose à des taux élevés de CD4 incite néanmoins à la prudence et certains experts proposent de maintenir la prophylaxie par l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMZ) à partir de l'âge de six semaines (contre-indication avant un mois) et durant la première année quel que soit le taux de CD4. La prévention des infections bactériennes est aussi basée sur le TMP/SMZ quotidien. Le bénéfice de la poursuite prolongée du TMP/SMZ au Botswana chez des enfants traités par ARV après une médiane de 2 ans (diminution des accès palustres mais aussi des infections sévères) ne peut être directement extrapolé à la situation des enfants en France (21). Toutefois, ces données rappellent le risque de survenue d'une infection sévère chez des enfants sous ART même sans déficit immunitaire et la nécessité d'une vigilance continue chez tous les enfants infectés. L'incidence de la pneumopathie lymphoïde est devenue plus rare depuis la disponibilité des multithérapies. Les immunoglobulines intraveineuses, dont l'indication a été reconnue pour la prévention des infections bactériennes, sont exceptionnellement justifiées en cas d'intolérance ou d'échec au TMP/SMZ.

## Les co-infections VHB, VHC

Les co-infections par le virus de l'hépatite C (VHC) et/ou le virus de l'hépatite B (VHB) doivent être systématiquement recherchées. Comme pour le VIH, le diagnostic sérologique de la transmission maternofoetale du VHC n'est possible qu'après l'âge de 18 mois. Comme pour l'adulte, l'infection par le VHC n'est parfois décelable que par la détection de l'ARN-VHC, alors que la sérologie est négative. Très peu d'enfants sont désormais concernés en France, mais le risque est plus élevé chez des enfants nés hors de France (Afrique, Asie, Europe de l'Est) ; les patients co-infectés pour le VIH et le VHC par voie transfusionnelle en France sont tous devenus adultes. Les quelques publications sur la co-infection VIH-VHC chez l'enfant ne montrent pas de sévérité accrue de l'une ou l'autre infection pendant la période pédiatrique. La transmission maternofoetale du VHC, voie de transmission principale de l'enfant, est accrue en cas co-infection maternelle par le VIH. Cependant, l'utilisation des multithérapies anti-VIH pendant la grossesse atténue ce facteur de risque. Il est probable que le taux de guérison spontanée du VHC au cours des 2-3 premières années de vie dans le contexte d'une co-infection soit inférieur à ce qui est observé chez l'enfant mono-infecté par le VHC (22). L'indication de la ponction biopsie hépatique n'est pas codifiée et la valeur prédictive de fibrose des tests non invasifs (fibroscan®) est établie chez l'adulte co-infecté et en cours de validation chez l'enfant. Le traitement de référence chez l'enfant reste actuellement l'association Peg Interferon  $\alpha$  et ribavirine. Actuellement, aucune donnée n'est encore disponible sur l'utilisation des nouvelles molécules anti-VHC chez l'enfant. L'évolution lentement progressive (rareté des cas de cirrhose et d'hépatocarcinome chez l'adolescent) conduit en pratique à discuter un traitement pour les patients symptomatiques (cytolyse chronique, fibrose hépatique évolutive) d'autant plus que les nouvelles molécules anti-VHC n'ont pas encore été évaluées en pédiatrie.

La co-infection VIH-VHB a été très peu étudiée chez l'enfant. Le traitement anti-VIH doit, dans ce contexte, prendre en compte l'impact potentiel sur le VHB des traitements anti-VIH actifs sur les deux virus (lamivudine, ténofovir) à la fois lors de leur introduction et de leur arrêt.

Un avis d'expert est nécessaire pour l'évaluation et l'éventuel traitement d'une hépatite B ou C. Les choix prendront en compte à la fois les recommandations pour les adultes co-infectés et l'expérience pédiatrique du traitement des enfants mono-infectés par le VHC ou le VHB.

## Cancers

Plusieurs études issues de registres ou cohortes ont évalué l'incidence des différents types de cancer chez l'enfant infecté par le VIH. Ce risque est environ 10 fois supérieur à celui de l'enfant d'âge égal non infecté. Une diminution majeure de l'incidence a été documentée sous multithérapies efficaces pour les lymphomes non hodgkiniens et la maladie de Kaposi (23). Le risque résiduel en pédiatrie est surtout lié aux affections malignes secondaires à l'EBV. En cas de survenue d'un cancer, les protocoles établis pour les enfants non infectés sont en règle générale appliqués dans leur intégralité sans chercher à en réduire la durée ou l'intensité et en maintenant et/ou adaptant la multithérapie antirétrovirale. La prise en charge de ces enfants doit être réalisée dans les services spécialisés.

## Troubles psychologiques de l'enfant et facteurs de vulnérabilité

### Données générales

Le plus souvent les enfants mènent une vie normale, leur « qualité de vie » n'étant que rarement entravée par des limitations physiques ou des atteintes neurosensorielles. En revanche, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique, surtout du fait de l'importance de la stigmatisation sociale (24). La perspective qu'elle soit révélée en dehors du cercle de la famille et la crainte de se faire rejeter sont des sources d'angoisses importantes pour l'enfant comme pour ses parents. Ces enfants ont souvent eu un parcours de vie marqué par des traumatismes précoces (décès, maladie d'un ou deux parents, abandon, adoption intrafamiliale, changement de pays/lieux de vie à des âges différents...). L'adaptation notamment scolaire des jeunes arrivant d'Afrique subsaharienne est également un enjeu. Les secrets de famille s'ajoutent au secret sur la maladie. La non connaissance du diagnostic ou sa révélation tardive à l'adolescence sont des difficultés justifiant un accompagnement soutenu, par les équipes hospitalières mais aussi par des associations dédiées. Ils se défendent de diverses manières : les uns choisissent de mener un combat actif et mettent tout en œuvre pour vivre comme les autres ; les autres peuvent recourir au clivage avec déni de la maladie et non-observance du traitement ; fréquemment ils adoptent des conduites d'évitement, s'isolent socialement, diffèrent des projets affectifs ou d'apprentissage, voire y renoncent.

L'incidence des troubles psychologiques est très variable selon les enfants. La qualité et la sécurité apportées par le milieu familial jouent un rôle considérable dans l'équilibre psychique des enfants et seront étayées par le suivi en consultation. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisir dans les associations spécialisées pour les enfants ou adolescents séropositifs atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille. Dans ce contexte, il est aussi primordial d'accompagner les parents dans le but de les aider à surmonter la difficulté/l'impossibilité de certains à parler de la maladie avec leurs enfants. L'objectif est alors d'aider le ou les parent(s) infecté(s) à se construire en tant que parent responsable.

Globalement, les résultats scolaires des enfants infectés sont similaires à ceux de la population générale (25). Même si des psychopathologies comme l'anxiété, la dépression, l'agitation, les troubles de l'attention et de la personnalité peuvent subsister, l'expérience française se démarque nettement des descriptions nord-américaines où l'incidence des troubles du comportement ou symptômes psychiatriques est élevée. En cas de difficulté, il est important d'associer une prise en charge pluridisciplinaire psychologique, sociale et associative au suivi médical de l'enfant.

### Annnonce de la séropositivité VIH à l'enfant, information de l'entourage

#### L'annonce de la séropositivité à l'enfant

Il est souhaitable que l'information de l'enfant sur sa séropositivité soit personnalisée en prenant en compte son niveau de compréhension intellectuelle, son stade de développement, son état clinique et son contexte sociofamilial. Conformément à la loi du 4 mars 2002 (droit des malades et information des patients), il est conseillé de commencer le processus d'information dès l'âge scolaire, en expliquant sa nécessité aux parents. Il existe un consensus pour privilégier une information précoce et graduelle, adaptée à la maturité et aux questionnements de l'enfant.

Les parents et le médecin sont les interlocuteurs privilégiés de cette annonce, même si d'autres professionnels (psychologue, infirmière...), toujours avec l'accord des parents, pourront en reparler avec l'enfant pour apprécier la compréhension et l'impact de ce qui lui a été dit.

Avant l'âge de 10-11 ans, il est préconisé d'utiliser un niveau intermédiaire d'information, qui réalise un compromis entre la nécessité de donner des repères à l'enfant, et le refus exprimé par certains parents d'une révélation complète du diagnostic. À ce stade, les pédiatres en général ne nomment pas le virus ni la maladie : ils évoquent volontiers la notion de défenses immunitaires (assez parlante même aux jeunes enfants) et de microbes ou de virus qui ne peuvent se multiplier grâce au traitement.

À l'âge de 11 ou 12 ans, l'enfant atteint le stade de la pensée formelle : connaître le nom de sa maladie et les éléments de son histoire qui s'y rapportent devient un besoin indispensable pour se

structurer et achever de se construire, **mais aussi pour mieux comprendre les enjeux de la bonne prise du traitement.** Les notions de séropositivité et de Sida peuvent être clairement évoquées en les distinguant bien et en mettant en avant le rôle protecteur des médicaments. Nommer la maladie est l'étape cruciale et incontournable de l'annonce. C'est à travers son expérience subjective que l'enfant peut progressivement s'approprier l'information et l'intégrer. L'annonce n'est jamais acquise une fois pour toutes : si les parents et le médecin sont soulagés de s'être acquittés d'une mission difficile, ils devront nécessairement la reformuler au cours de l'évolution de l'enfant/adolescent et de ses questions.

#### ***L'information de l'entourage et des structures d'accueil***

Il n'existe aucune nécessité d'informer les membres d'une structure d'accueil, puisqu'il n'existe pas de mesure particulière à prendre ni pour l'enfant ni pour son entourage. Le droit au secret doit être respecté : une information ne peut être donnée qu'avec l'accord des parents ou du responsable légal et en accord avec l'enfant s'il est informé et en âge de décider ; cette recommandation s'applique aussi au médecin scolaire (circulaire n° 92-194 du 29 juin 1992 J. Lang).

Les frères et sœurs non infectés peuvent aussi être exposés à des difficultés psychologiques. Ils ne sont souvent pas au courant ou tardivement informés de la pathologie VIH concernant un ou plusieurs membres de leur famille.

## **L'adolescent infecté par le VIH**

### ***L'enfant séropositif devenu adolescent***

La séropositivité majore les difficultés de construction identitaire inhérentes à l'adolescence. Certains adolescents entrent dans la vie adulte avec un préjudice psychologique important : outre le fait qu'ils sont atteints d'une maladie stigmatisante, certains sont orphelins et assument mal l'histoire familiale dont ils ont hérité. L'expérience d'un rejet provoqué par l'annonce de la séropositivité à un ou une ami(e) est une expérience particulièrement douloureuse de la même façon que l'expérience d'une révélation tardive de la séropositivité. Fragilisés dans leur image de soi, les adolescents se sentent, pour la plupart, contraints à préserver le secret sur leur condition y compris vis-à-vis de leurs amis les plus proches et dans le cadre scolaire. Les groupes de parole pour adolescents séropositifs (au sein des services hospitaliers ou associations) ou des forums de jeunes (Paroles d'ados séropos. Actes 2010 et 2013 des forums nationaux de l'association ADOVIH – [adovih@gmail.com](mailto:adovih@gmail.com)) sont efficaces pour échanger et pour se reconnaître dans un groupe d'appartenance. Offrir une écoute « contenante » et chaleureuse dans le cadre de la consultation médicale, permet à l'adolescent d'exprimer ses difficultés et, si besoin, de l'orienter sur une prise en charge psychologique et/ou sur des relais associatifs.

### ***L'observance du traitement chez l'adolescent***

Chez l'adolescent, la mauvaise observance du traitement est une prise de risque inhérente à cet âge (transgresser les limites imposées par l'adulte), même si elle peut être aussi l'expression d'une souffrance psychologique. Elle se traduit souvent par un arrêt inopiné du traitement, éventuellement prolongé. Cette étape, presque incontournable dans le développement de l'adolescent séropositif, nécessite un accompagnement pluridisciplinaire. Certains adolescents se comportent comme s'ils avaient besoin de vivre physiquement la maladie pour croire à la réalité du diagnostic. Les adolescents oublient plus facilement de prendre leur traitement pendant les vacances, ou chez leurs amis, car la peur que leur traitement ne révèle à autrui leur infection explique aussi certains oublis, voire des interruptions thérapeutiques volontaires.

Enfin, dans l'univers de non-dit qui l'entoure, ne pas prendre son traitement peut être le seul moyen dont dispose l'adolescent pour s'exprimer tant sur son infection que sur ses problématiques familiales : par ce refus, il amorce le processus de séparation d'avec ses parents qui lui permettra de devenir adulte. Parfois, tomber malade, ou risquer de le devenir, peut servir à se « connecter » à des parents distants ou inexistantes. Ceux qui prennent le plus de risques en arrêtant le traitement sur plusieurs mois vivent le plus souvent sans famille, en foyer ou dans une famille où l'on ne parle jamais du virus, où celui-ci est complètement dénié. *A contrario*, un bon niveau de connaissances sur la maladie, souvent associé à une bonne adhésion au traitement, n'est pas une garantie d'observance.

### **Observance. Recommandations.**

**À l'adolescence, il faut privilégier des stratégies robustes, en évitant si possible des molécules à barrière génétique faible**

**En cas d'observance globalement bonne :**

- – être attentif aux adaptations nécessaires : horaires, vacances, simplification galénique chaque fois que possible ;
- – détecter et prévenir les besoins d'affirmation et d'autonomie relevant de la dynamique adolescente.

**ATTENTION aux changements de traitements pendant l'adolescence : ne pas chercher à tout prix une « simplification » du traitement notamment en une prise/jour ; ne pas modifier fréquemment le traitement au prétexte que la charge virale n'est pas strictement indétectable.**

**En cas de mauvaise observance avérée et prolongée :**

- reprendre les explications utiles concernant la maladie, le virus, le traitement ;
- ne pas interrompre la prescription d'un traitement antirétroviral et le cas échéant, reprendre la prescription de Sulfaméthoxazole-Triméthoprime si les CD4 sont < 15 % ;
- identifier une carence affective ou une révolte par rapport à la maladie ;
- assurer une écoute qui permettra à l'enfant ou l'adolescent d'exprimer sa souffrance : psychothérapie individuelle, travail avec les associations, thérapie de groupe et/ou groupes de parole pour l'adolescent et sa famille ;
- envisager des mesures administratives et/ou judiciaires, internats, centres médicalisés dans les cas complexes ou la vie du mineur est mise en danger.

## **Sexualité et prévention**

Certains adolescents retardent le début de leur vie sexuelle parce qu'ils ne souhaitent pas révéler leur séropositivité et craignent de contaminer. Malgré tout, une détresse psychologique peut être associée à des conduites à risque, notamment à des rapports non protégés. En revanche lorsque les adolescents sont bien informés et soutenus, ils adoptent des conduites plus sûres.

Il est important d'aborder les questions de sexualité et de prévention, notamment la conduite à tenir en cas d'oubli ou de rupture de préservatif. Le bénéfice d'un traitement antirétroviral efficace sur la diminution du risque de transmission sexuelle doit être évoqué avec l'adolescent, de même que l'absence d'impact notable du VIH sur la fertilité et sur leur capacité de procréation le moment voulu.

La consultation gynécologique, outre l'abord des questions de sexualité et de prévention, facilite la parole de l'adolescente à propos de son apparence physique et de ce qui la gêne dans son corps, notamment lorsqu'il existe une lipodystrophie. Elle peut également aider à la transition entre la prise en charge pédiatrique et le passage en secteur adulte.

## **Passage des adolescents d'un service de pédiatrie vers un service d'adultes**

Ce passage est complexe. Il implique la rupture du lien privilégié que l'adolescent et ses parents entretiennent avec le pédiatre, souvent depuis le début de leur prise en charge, même s'il s'inscrit dans le processus inévitable de la sortie de l'adolescence vers l'âge adulte. La confrontation aux services d'adultes peut être difficile. Le risque que le suivi médical soit interrompu à cette occasion reste important, surtout lorsque l'encadrement familial ou institutionnel est en échec. L'arrêt du suivi et du traitement peut mettre le jeune adulte en situation de risque vital, le retour dans le circuit médical ne se faisant souvent qu'à l'occasion d'une complication grave.

Ce risque vital peut justifier parfois le maintien d'un suivi prolongé en pédiatrie ; cependant, il doit faire réfléchir à de meilleures modalités d'accompagnement spécifiques à cette transition (espaces dédiés aux adolescents, consultations conjointes, médiateurs, infirmières de transition, etc.).

De plus, la préparation à ce passage implique :

- pour le pédiatre, d'anticiper et de préparer l'adolescent à ce passage, de choisir le médecin d'adultes en concertation avec lui et ses parents et de transmettre au jeune la confiance du pédiatre au médecin d'adulte. Dans la mesure du possible, l'équipe ou le médecin choisi doit être différent de celui de ses parents. Par ailleurs, il est préférable de transférer le jeune en service

adulte, lorsqu'il est en situation stable sur le plan immunovirologique, ou bien le plus tôt possible après le début d'un échec virologique ; ceci afin d'éviter l'accumulation de mutations de résistance, rendant complexe la tâche du médecin d'adulte ;

- pour le médecin d'adultes, ce passage implique d'être disponible et accueillant, de relancer l'adolescent si le rendez-vous prévu n'a pas eu lieu, de ne pas s'inquiéter du mutisme fréquemment rencontré lors des premiers entretiens et de laisser s'instaurer la relation, enfin de ne pas hésiter à questionner l'adolescent sur son histoire personnelle et à refaire le point sur ses connaissances. Plus qu'une question d'âge, le passage dans un service d'adulte doit prendre sens pour l'adolescent et se faire à l'occasion d'une étape symbolique (fin du cycle scolaire, majorité, déménagement, vie de couple, entrée dans la vie active...). L'étayage psychologique de cette phase délicate doit être maintenu.

Dans tous les cas, la mise en place d'un lien fort entre les équipes de pédiatrie et d'adultes (rôle des médecins eux-mêmes, rôle des Corevih) est primordiale. Ce lien peut être facilité par la désignation par le jeune d'un adulte référent de l'entourage ce d'autant plus que la structure familiale a été repérée comme étant déficiente.

### ***Les adolescents infectés par voie sexuelle***

Les données de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) indiquent que si les adolescents de 13-17 ans ne représentent que 1% du total des découvertes de séropositivité VIH en France ; pour les jeunes de 18 à 24 ans cette proportion est de 11%. Une contamination par voie sexuelle est majoritairement en cause. Pour les garçons, il s'agit le plus souvent d'une contamination homosexuelle. Deux tiers des filles sont originaires d'Afrique subsaharienne. Chez les filles, la grossesse représente une circonstance fréquente du diagnostic de séropositivité. Filles et garçons sont asymptomatiques dans trois quarts des cas. Plusieurs facteurs sont associés à l'infection. Les antécédents d'abus sexuels chez les filles et de violences physiques, un environnement familial instable et une déficience parentale sont associés à un risque majoré d'infections sexuellement transmissibles (IST) dont le VIH. La question de la prostitution peut se poser aussi. L'usage de drogues prédispose à des rapports non protégés et à haut risque. Devant toute découverte de séropositivité VIH chez un adolescent il convient de rechercher des circonstances anamnestiques, sociales, familiales ou comportementales susceptibles d'avoir favorisé la contamination.

La mise en place d'un suivi régulier est difficile dans ce contexte. Au-delà de 18 ans il est préférable de débiter un suivi en service adulte. En deçà il est important de prendre en compte l'avis du jeune patient, son degré de maturité, le contexte de l'infection et de son diagnostic et le soutien familial. Se pose souvent la question de l'information des parents chez les mineurs non émancipés. Dans les cas où le refus par le jeune de ce partage d'information aux parents serait susceptible de compromettre une prise en charge urgente, le médecin peut prodiguer ses soins sans les informer, après avoir consigné dans le dossier les éléments de cette décision et demandé que le jeune soit accompagné par une personne de plus de 18 ans de son choix (loi du 4 mars 2002). Quel que soit le lieu du suivi, il est très important d'assurer le dépistage et le suivi de l'ensemble des IST (papillomavirus, chlamydiae, gonococcie, syphilis, herpès). Une consultation et un suivi gynécologique incluant les besoins contraceptifs des jeunes filles sont indispensables. S'agissant des garçons, les données de l'examen clinique peuvent conduire à demander une consultation spécialisée « IST ».

Dans les deux cas, la question de la prévention de la transmission à un ou une partenaire devra être abordée notamment en termes d'usage du préservatif et de prophylaxie postexposition. Par ailleurs, le médecin devra anticiper le questionnement sur la procréation et les mesures possibles pour la prévention de la transmission maternofoetale du VIH. Un accueil spécifique sera identifié, dans la mesure du possible, accompagné d'un environnement psychologique et social adapté afin de permettre une prise en compte du traumatisme de l'annonce de la séropositivité VIH.

## Points forts

- Chaque année en France, 50 à 100 enfants de moins de 13 ans sont pris en charge pour une infection à VIH nouvellement diagnostiquée. La plupart de ces enfants sont nés à l'étranger dans des pays de forte endémie. Pour ceux qui sont nés en France, il s'agit soit de séroconversions maternelles tardives, pendant la grossesse et/ou l'allaitement, soit de rares échecs de la PTME, soit d'une absence de dépistage relevant de situations particulièrement complexes, tant au plan psychologique que social.
- Une centaine d'adolescents sont infectés chaque année par voie sexuelle.
- L'essentiel des connaissances dans le traitement des enfants reste extrapolé de l'expérience adulte. Toutefois, certaines spécificités de la prise en charge chez l'enfant justifient la conduite d'études pédiatriques adaptées.
- D'importants efforts doivent être poursuivis par l'industrie pharmaceutique dans le développement de formes galéniques adaptées à la pédiatrie.
- Tous les enfants infectés par le VIH relèvent d'un traitement antirétroviral.
- L'annonce du diagnostic à l'enfant est basée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel. Il est souhaitable que l'information complète soit achevée avant la fin de la puberté.
- L'adolescence est presque toujours une période difficile, pour l'appropriation du diagnostic et de ses implications et pour l'observance thérapeutique.

## Le groupe d'experts recommande :

- de prendre en charge les enfants infectés par le VIH dans un centre spécialisé pédiatrique ;
- d'initier le plus tôt possible un traitement antirétroviral chez tout enfant infecté par le VIH-1 [AII]. Ce traitement est à initier sans délai (dans les 2 semaines) dans les situations suivantes :
  - chez tous les enfants de moins de 24 mois [AI] ;
  - chez les enfants de plus de 24 mois symptomatiques (CDC B ou C) [AI] ; ou asymptomatiques ou peu symptomatiques (CDC N ou A) ayant des CD4 < 750/mm<sup>3</sup> (20%) entre 2 et 3 ans ou < 500/mm<sup>3</sup> (20%) entre 3 et 5 ans ou < 200/mm<sup>3</sup> (15%) après 5 ans [AI].
- de privilégier en traitement d'initiation, une trithérapie incluant un IP/r compte tenu de la barrière génétique élevée et des problèmes d'observance chez l'enfant (A) ;
- de réaliser un dosage sanguin des ARV en cas d'intolérance, d'échec virologique et lors de l'utilisation de molécules hors AMM pédiatrique [AIII] ;
- de reprendre régulièrement avec l'adolescent les informations concernant le traitement et la maladie ainsi que les questions sur la sexualité, les moyens de prévention de la transmission (dont le traitement) et la procréation (A) ;
- de mettre en place un accompagnement psychologique et social destiné à rassurer :
  - les familles en les aidant particulièrement dans le processus d'annonce du diagnostic à l'enfant et leur construction en tant que parents responsables ;

- **les enfants en les aidant à s'approprier la maladie et son traitement ;**

- **les adolescents en les accompagnant dans leur construction identitaire.**

- de mettre en place une bonne coordination entre les structures pédiatriques et adultes lors de la transition [AIII] ; de mettre en place à cet effet au moins une des modalités d'accompagnement spécifiques à cette transition (espaces dédiés aux adolescents, consultations conjointes, médiateurs, infirmières de transition...) et de poursuivre un suivi à long terme des adultes infectés pendant l'enfance ;
- d'être très attentif au suivi des jeunes contaminés sexuellement qui constituent une population vulnérable chez qui le risque de rupture de suivi est élevé.

## Annexes

### Tableau 1. Classification 1994 de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant (CDC, Centers for Disease Control)

#### A : Classification clinique (résumée)

Catégorie N : *Asymptomatique*.

Catégorie A : *Symptômes mineurs* : lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL et/ou bronchiques récidivantes.

Catégorie B : *Symptômes modérés* (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, leiomyosarcome.

Catégorie C : *Symptômes sévères* : infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie.

La classification clinique (N, A, B, C) est croisée avec une classification biologique (I, II, III).

B : Évaluation du degré de déficit immunitaire, basé sur le taux de lymphocytes CD4 en fonction de l'âge (exprimé en valeur absolue et en pourcentage)

		CD4 selon l'âge		
		<12 mois	1-5 ans	6-12 ans
I	Pas de déficit immunitaire			
	Pourcentage (%)	≥25	≥25	≥25
	Valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	≥1 500	≥1 000	≥ 500
II	Déficit immunitaire modéré			
	Pourcentage (%)	15-24	15-24	15-24
	Valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	750-1499	500-999	200-499
III	Déficit immunitaire sévère			
	Pourcentage (%)	< 15	<15	<15
	Valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	<750	<500	< 200

Source : Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998 ; 47 RR-4, 1-38.

**Tableau 2. Posologie et présentation des antirétroviraux chez l'enfant**

Molécules	Formes galéniques disponibles	Age minimal dans l'AMM	Posologies selon l'AMM
<b>Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse</b>			
Abacavir Ziagen®	solution buvable 20mg/ml cp 300mg	3 mois <sup>1</sup>	<b>En solution buvable</b> : 8 mg/kg x2/j <sup>1</sup> (max. 300mg x2/j) <b>En comprimés</b> <sup>1</sup> : 14-21kg : ½ cp x2/j 21-30kg : ½ cp matin et 1 cp soir > 30kg : 1 cp x2/jour
Abacavir + lamivudine Kivexa®	cp 600/300 mg	12 ans et poids ≥ 40kg	1 cp/j
Abacavir + lamivudine + zidovudine Trizivir®	cp 300/150/300 mg	18 ans	1 cp x2/j
Didanosine Videx®	poudre 2g cp 25, 50, 100, 150mg gél. 125, 200, 250, 400mg	Naissance	120mg/m <sup>2</sup> x2/j ou 240mg/m <sup>2</sup> x1/j 90mg/m <sup>2</sup> x2/j ou 180mg/m <sup>2</sup> x1/j si administré avec zidovudine
Emtricitabine Emtriva®	solution buvable 10mg/ml gél. 200mg	4 mois	<b>En solution buvable</b> : 6mg/kg x1/j (max. 240mg/j) <b>En gélules</b> : Poids > 33kg : 1 gél./j Bioéquivalence cp/sol.buvable = 200/240)
Lamivudine Epivir®	solution buvable 10mg/ml cp 150, 300mg	3 mois <sup>1,2</sup>	<b>En solution buvable</b> : > 3 mois : 4 mg/kg x2/j (max. 150mg x2/j) <sup>1</sup> <b>En comprimés</b> : 14-21kg : ½ cp à 150mg x2/j 21-30kg : ½ cp à 150mg matin et 1 cp à 150mg soir > 30kg : 1 cp à 150mg x2/jour
Tenofovir Viread®	Granulés 33mg de tenofovir disoproxil/cuiller mesure  cp contenant 123, 163, 204, 245mg de tenofovir disoproxil (soit respectivement 150, 200, 250 et 300mg de fumarate de tenofovir disoproxil) (possibilité d'administration des cp après délitement dans de l'eau, du jus d'orange ou du jus de raisin)	2 ans	<b>En granulés</b> : 6.5mg/kg de tenofovir disoproxil x1/j, soit : 10-12kg : 65mg = 2 cuillers/j 12-14kg : 82mg = 2.5 cuillers/j 14-17kg : 98mg = 3 cuillers/j 17-19kg : 114mg = 3.5 cuillers/j 19-22kg : 131mg = 4 cuillers/j 22-24kg : 147mg = 4.5 cuillers/j 24-27kg : 163mg = 5 cuillers/j 27-29kg : 180mg = 5.5 cuillers/j 29-32kg : 196mg = 6 cuillers/j 32-34kg : 212mg = 6.5 cuillers/j 34-35kg : 229mg = 7 cuillers/j >35kg : 245mg = 7.5 cuillers/j <b>En comprimés</b> : 6-12 ans et 17-22kg : 1 cp à 150mg /j 6-12 ans et 22-28kg : 1cp à 200mg/j 6-12 ans et 28-35kg : 1cp à 250mg/j ≥12 ans et > 35kg : 1cp à 300mg/j

Tenofovir + emtricitabine Truvada®	Cp 245mg/200mg	18 ans	1 cp/j
Zidovudine Retrovir®	solution buvable 10mg/ml gél. 100, 250mg	Naissance	<b>En solution buvable :</b> 4-8kg : 12mg/kg x2/j 9-29kg : 9mg/kg x2/j (max. 300mg x2/j)  <b>En gélules:</b> 8-13kg : 1 gél. 100mg x2/j 14-21kg : 1 gél. 100mg matin + 2 gél. 100mg soir 22-29kg : 2 gél. 100mg x2/j (ou 1 gél. 250mg x2/j si poids 28-30kg) > 30kg : 1 gél 250mgx2/j
Zidovudine + lamivudine Combivir®	cp 300/150 mg	12 ans	14-21kg : ½ cp x2/j 21-30kg : ½ cp matin et 1 cp soir > 30kg : 1 cp x2/jour
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>			
Efavirenz Sustiva®	solution buvable 30mg/ml gél. 50, 100, 200mg cp 600mg	3 ans	<b>En sol. buvable :</b> 13-14.9kg : 3-5 ans : 12ml x1/j ≥ 5ans : 9ml x1/j 15-19.9kg : 3-5 ans : 13ml x1/j ≥ 5ans : 10ml x1/j 20-24.9kg : 3-5 ans : 15ml x1/j ≥ 5ans : 12ml x1/j 25-32.4kg : 3-5 ans : 17ml x1/j ≥ 5ans : 15ml x1/j 32.5-40kg : 17ml x1/j > 40kg : 24ml x1/j  En gélules/comprimés : 13-14.9kg : 200mg x1/j 15-19.9kg : 250mg x1/j 20-24.9kg : 300mg x1/j 25-32.4kg : 350mg x1/j 32.5-40kg : 400mg x1/j >40kg : 600mg x1/j
Etravirine Intelence®	cp 25, 100, 200mg (possibilité d'administration des cp après dispersion dans un verre d'eau)	6 ans	16-20kg : 100mg x2/j 20-25kg : 125mg x2/j 25-30kg : 150mg x2/j >30kg : 200mg x2/j
Nevirapine Viramune®	solution buvable 10mg/ml cp 200mg cp LP 100, 400mg	2 mois (3 ans pour forme LP)	<b>En sol. buvable ou comprimés<sup>3</sup> :</b> ≤ 8 ans : 4mg/kg x1/j pendant 2 semaines puis 7mg/kg x2/j  > 8 ans : 4mg/kg x1/j pendant 2 semaines (max. 200mg/j) puis 4 mg/kg x2/j (max. 200 mg x2/j)  <b>En comprimés à libération prolongée (à n'utiliser qu'après la période d'initiation de 2 semaines)</b> < 8 ans et 12.5-17.8kg : 200mg x1/j < 8 ans et 17.9-24.9kg : 300mg x1/j < 8 ans et ≥ 25kg : 400mg x1/j ≥ 8 ans et 17.9-31.2kg : 200mg x1/j ≥ 8 ans et 31.3-43.7kg : 300mg x1/j ≥ 8 ans et ≥ 43.8kg : 400mg x1/j
Rilpivirine Edurant®	cp 25mg	18 ans	1 cp/j

Inhibiteurs de protéase			
Atazanavir Reyataz®	gél 150, 200, 300mg	6 ans	15-20kg : 150mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) <sup>4</sup> 20-40kg : 200 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) <sup>4</sup> ≥ 40kg : 300 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) <sup>4</sup>
Darunavir Prezista®	suspension buvable 100mg/ml comprimés 75, 150, 400, 600, 800mg	3 ans (≥ 15 kg)	<b>Patient naïf d'antirétroviraux ou prétraité sans mutations au DRV</b> En suspension buvable: 15- < 30 kg: 600mg (6ml) x 1/j + 100mg (1,2ml) x 1 de ritonavir 30- <40 kg: 675mg (6,8ml) x 1/j + 100 mg (1,2ml) x 1 de ritonavir >40 kg: 800mg (8 ml) x 1/j + 100mg (1,2 ml) x 1 de ritonavir ou cp 15- < 30 kg: 600mg x 1/j + 100mg x 1 de ritonavir 30- <40 kg: 675mg x 1/j + 100mg x 1 de ritonavir >40 kg: 800mg x 1/j + 100mg x 1 de ritonavir <b>Patient prétraité par des antirétroviraux avec mutation au DRV :</b> En suspension buvable : 15-30kg : 3.8 ml x2/j (+ ritonavir 50mg <sup>5</sup> x2/j) 30-40kg : 4.6 ml x2/j (+ ritonavir 60mg <sup>5</sup> x2/j) ≥ 40kg : 6 ml x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) <b>En comprimés :</b> 15-30kg : 375mg x2/j (+ ritonavir 50mg <sup>5</sup> x2/j) 30-40kg : 450mg x2/j (+ ritonavir 60mg <sup>5</sup> x2/j) ≥ 40kg : 600 mg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) <b>Posologies FDA : ≥ 3 ans et 10 kg</b> solution orale ou cp *Patients naïfs ou pré-traités sans mutation de résistance au DRV : 10-< 15 kg: 35 mg/kg x 1 /j + 7mg/kg x1 de ritonavir *Patients pré-traités ≥une mutation de résistance darunavir 10-15 kg: 20 mg/kg x2/j + 3 mg/kg x2 de ritonavir
Fosamprenavir Telzir®	solution buvable 50mg/ml cp 700mg	6 ans	25-32kg : 18mg/kg x2/j (+ ritonavir 3mg/kg x2/j) <sup>4</sup> 33-38kg : 18mg/kg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) <sup>4</sup> ≥ 39kg : 1 cp x2/j (+ ritonavir 100 mg x2/j) <sup>4</sup>
Lopinavir/ ritonavir Kaletra®	solution buvable 80mg lopinavir/ 20mg ritonavir/ml  cp 100/25mg, 200/50mg (à ingérer intacts)	2 ans	<b>En sol. buvable<sup>6,7</sup> :</b> 230mg/m <sup>2</sup> lopinavir x2/j (max. 400mg x2/j) Pour la FDA, 230mg/m <sup>2</sup> chez l'enfant naïf et 300mg/m <sup>2</sup> x2/j chez l'enfant prétraité Si co-administration avec efavirenz/nevirapine, augmenter à 300mg/m <sup>2</sup> de lopinavir x2/j <b>En comprimés<sup>7</sup> :</b> Surface corporelle = 0.5-0.9m <sup>2</sup> : 200mg x2/j Surface corporelle = 0.9-1.4m <sup>2</sup> : 300mg x2/j Surface corporelle ≥ 1.4m <sup>2</sup> (ou poids ≥ 40kg) : 400mg x2/j

Saquinavir Invirase®	gél. 200mg cp. 500mg	16 ans	500mg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) pendant 7 jours puis 1000mg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j)
Tipranavir Aptivus®	<b>solution buvable</b> 100mg/ml capsules 250mg	2 ans	<b>En sol. buvable</b> :375mg/m <sup>2</sup> x2/j (+ ritonavir 150mg/m <sup>2</sup> x2/j) En capsules (si âge ≥ 12 ans) : 2cp x2/j (+ ritonavir 200mg x2/j)
Ritonavir Norvir®	<b>suspension buvable</b> 100mg/ml comprimés 100mg ( <b>à ingérer intacts</b> )	2 ans	A n'utiliser qu'en « booster » des autres inhibiteurs de protéase
<b>Inhibiteurs de fusion</b>			
Enfuvirtide Fuzeon®	90mg/ml (injections sous- cutanées)	6 ans	2mg/kg x2/j
<b>Inhibiteurs de l'intégrase</b>			
Dolutegravir Tivicay®	<b>cp 50mg</b>	<b>12 ans</b>	Enfant sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase et de poids ≥ 40kg : 1 cp x1/j  Enfant avec résistance confirmée ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase et de poids ≥ 40kg : 1 cp x2/j
Raltégravir Isentress®	<b>granulés pour suspension buvable 20mg/ml</b> cp à croquer (sécables) 25, 100mg cp pelliculé 400mg	<b>4 semaines</b>	En granulés pour suspension buvable (enfant <12 ans) : 3-4 kg : 1ml x2/j 4-6kg : 1.5ml x2/j 6-8kg : 2ml x2/j 8-11kg :3ml x2/j 11-14kg : 4ml x2/j 14-20kg : 5ml x2/j  En comprimés à croquer ( <b>enfant &lt; 12 ans</b> ): 11-14kg : 75mg x2/j 14-20kg : 100mg x2/j 20-28kg : 150mg x2/j 28-40kg : 200mg x2/j ≥ 40kg : 300mg x2/j  En comprimés pelliculés (enfant de poids ≥ 25kg) : 1 cp de 400mg x2/j  <b>Attention ! Il n'existe pas de bioéquivalence de dose entre les granulés pour suspension buvable, les comprimés à croquer et les comprimés pelliculés.</b>
<b>Antagonistes du corécepteur CCR5</b>			
Maraviroc Celsentri®	cp 150, 300mg	18 ans	150 à 600mg x2/j selon les antirétroviraux associés
<b>Associations combinées de plusieurs antirétroviraux de classes thérapeutiques différentes</b>			
Efavirenz + emtricitabine + ténofovir Atripla®	cp 600/200/245mg	18 ans	1 cp/j
<b>Elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir Stribild®</b>	<b>cp 150/150/200/245mg</b>	<b>18 ans</b>	<b>1 cp/j</b>
Rilpivirine + emtricitabine + ténofovir Eviplera®	cp 25/200/245mg	18 ans	1 cp/j

<sup>1</sup> Possibilité d'administration de lamivudine et abacavir en 1 prise quotidienne (même posologie journalière totale) chez l'enfant  $\geq 3$  mois

<sup>2</sup> Posologies de lamivudine proposées chez le nourrisson (Bouazza N et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011):

- âge < 8 semaines : 4mg/kg/jour
- âge 8-16 semaines : 5mg/kg/jour
- âge 16-25 semaines : 6mg/kg/jour

<sup>3</sup> Posologies de nevirapine proposées pour les enfants de 3-10kg (Foissac F et al, *Br J Clin Pharmacol.* 2013) :

\* Poids 3 – 6kg : 75mg x2/j

\* Poids 6 – 10kg : 100mg x2/j

<sup>4</sup> Possibilité, dans certaines circonstances particulières, d'administrer l'atazanavir et le fosamprénavir sans « boost » de ritonavir. Cependant, cela entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'atazanavir et de fosamprénavir, avec un risque de baisse d'efficacité du traitement antirétroviral. Lorsque l'atazanavir et le fosamprénavir sont prescrits sans co-administration de ritonavir, il convient **d'augmenter d'emblée** leurs posologies quotidiennes et d'effectuer **impérativement** une surveillance rapprochée de leurs dosages plasmatiques. Par ailleurs, l'atazanavir sans « boost » de ritonavir ne doit pas être prescrit en cas de co-administration de tenofovir (risque de diminuer les concentrations plasmatiques d'atazanavir).

<sup>5</sup> Possibilité de substituer la suspension buvable de ritonavir par 1 cp de 100mg chez l'enfant de poids  $\geq 20$ kg (même si le changement de galénique implique une augmentation de la dose administrée).

<sup>6</sup> Posologies de lopinavir (**contre-indiqué chez le prématuré**) proposées pour les enfants de poids  $\leq 10$ kg (Urien S et al, *Br J Clin Pharmacol.* 2011) :

\* poids 2 – 6kg : 80mg x2/j

\* poids 6-10kg : 120mg x2/j

<sup>7</sup> Equivalence des posologies de lopinavir en mg/m<sup>2</sup> et mg/kg

\* Poids < 15kg : 230mg/m<sup>2</sup>  $\approx$  12mg/kg et 300mg/m<sup>2</sup>  $\approx$  13mg/kg

\* Poids  $\geq 15$ kg et < 40kg, 230mg/m<sup>2</sup>  $\approx$  10mg/kg et 300mg/m<sup>2</sup>  $\approx$  11mg/kg

## RÉFÉRENCES

- (1) Heraud-Bousquet V, Lot F, Esvan M, Cazein F, Laurent C, Warszawski J, 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. Epub 2012/10/12.
- (2) Warszawski J, Lechenadec J, Faye A, Dollfus C, Firtion G, Meyer L, et al. Long-term nonprogression of HIV infection in children: evaluation of the ANRS prospective French Pediatric Cohort. *Clin Infect Dis.* 2007;45(6):785-94. Epub 2007/08/23.
- (3) Castro H, Judd A, Gibb DM, Butler K, Lodwick RK, van Sighem A, et al. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;377(9777):1580-7. Epub 2011/04/23.
- (4) Cohen S, Smit C, van Rossum AM, Fraaij PL, Wolfs TF, Geelen SP, et al. Long-term response to combination antiretroviral therapy in HIV-infected children in the Netherlands registered from 1996 to 2012. *AIDS.* 2013;27(16):2567-75. Epub 2013/07/12.
- (5) Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2233-44. Epub 2008/11/21.
- (6) Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Vibol U, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):933-41. Epub 2012/10/13.
- (7) Schomaker M, Egger M, Ndirangu J, Phiri S, Moultrie H, Technau K, et al. When to start antiretroviral therapy in children aged 2-5 years: a collaborative causal modelling analysis of cohort studies from southern Africa. *PLoS Med.* 2013;10(11):e1001555. Epub 2013/11/22.
- (8) Picat MQ, Lewis J, Musiime V, Prendergast A, Nathoo K, Kekitiinwa A, et al. Predicting patterns of long-term CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a cohort-based modelling study. *PLoS Med.* 2013;10(10):e1001542. Epub 2013/11/10.
- (9) Luzuriaga K, Tabak B, Garber M, Chen YH, Ziemniak C, McManus MM, et al. HIV type 1 (HIV-1) proviral reservoirs decay continuously under sustained virologic control in HIV-1-infected children who received early treatment. *J Infect Dis.* 2014;210(10):1529-38. Epub 2014/05/23.
- (10) group Tlss. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015;373:795-807.
- (11) Boyd K, Dunn DT, Castro H, Gibb DM, Duong T, Aboukter JP, et al. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *AIDS.* 2010;24(8):1213-7. Epub 2010/04/14.
- (12) Frange P, Chaix ML, Blanche S. Preserving future therapeutic options: should we limit the lamivudine use in young HIV-1 infected children initiating first-line HAART? *AIDS.* 2013;27(2):151-4. Epub 2012/10/04.
- (13) Pharmacokinetic study of once-daily versus twice-daily abacavir and lamivudine in HIV type-1-infected children aged 3-<36 months. *Antiviral therapy.* 2010;15(3):297-305. Epub 2010/06/03.
- (14) Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2380-9. Epub 2012/06/22.
- (15) Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(4):273-83. Epub 2011/02/04.
- (16) Lowenthal E, Ellenberg JH., Machine, E. et al. HIV type 1 (HIV-1) proviral reservoirs decay continuously under sustained virlogic control in HIV-1-infected children who received early treatment. *J Infect Dis.* 2014;210(10):1529-38.

- (17) Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Thery F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013;27(9):1403-12. Epub 2013/01/25.
- (18) Trocme N, Vaudre G, Dollfus C, Leverger G. [Factors impacting on antiretroviral therapy compliance in HIV positive adolescents]. *Arch Pediatr*. 2002;9(12):1241-7. Epub 2003/01/22. Observance du traitement antiretroviral de l'adolescent seropositif pour le VIH.
- (19) Haberer J, Mellins C. Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2009;6(4):194-200. Epub 2009/10/24.
- (20) Aupiais C FA, Le Chenadec J, Rouzioux C, Bouallag N, Laurent C, Blanche S, Dollfus C, Warszawski J. Unplanned interruption of cART is associated with increased long term risk of subsequent immunosuppression HIV-1 infected children. *PIDJ*. 2014.
- (21) Bwakura-Dangarembizi M, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, Nahirya-Ntege P, Keishanyu R, Nathoo K, et al. A randomized trial of prolonged co-trimoxazole in HIV-infected children in Africa. *N Engl J Med*. 2014;370(1):41-53. Epub 2014/01/03.
- (22) Claret-Teruel G, Noguera-Julian A, Esteva C, Munoz-Almagro C, Sanchez E, Jimenez R, et al. Impact of human immunodeficiency virus coinfection on the progression of mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):801-4. Epub 2011/07/21.
- (23) Simard EP, Shiels MS, Bhatia K, Engels EA. Long-term cancer risk among people diagnosed with AIDS during childhood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):148-54. Epub 2011/11/10.
- (24) Funck-Brentano I, Veber, F, Blanche, S. Différences et normalités dans l'infection à VIH de l'enfant et de l'adolescent : une problématique identitaire complexe. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. 2009;57:303-15.
- (25) Dollfus C, Le Chenadec J, Faye A, Blanche S, Briand N, Rouzioux C, 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(2):214-24. Epub 2010/06/12.

# Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels ont été adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. Hormis un des représentants associatifs, ce groupe est le même (hormis le remplacement d'un membre associatif) que celui qui a rédigé en 2013 (suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Madame Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Professeur Jean-François Delfraissy, directeur de l'Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), et au Professeur Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida (CNS)), les recommandations nationales de prise en charge des personnes vivant avec le VIH en France<sup>14</sup>, puis leurs actualisations partielles en novembre 2014<sup>15</sup>.

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée aux critères précédents la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [direction générale de la santé (DGS), agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres.

L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges. Le Président du groupe d'experts a néanmoins été conduit à demander à trois membres du groupe (en 2013) et un membre du groupe (en 2015) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier peut être entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations.

Nos modalités de travail suivent les lignes directrices mentionnées dans la charte de l'expertise sanitaire du 21 mai 2013 (décret n°2013-413 du 21 mai 2013) bien que celle-ci fut publiée alors que notre groupe était déjà constitué et ses modalités de fonctionnement déterminées.

Les membres du groupe ne reçoivent aucune rémunération pour leur participation aux travaux du groupe mais les dispositions de l'arrêté du 25 juillet 2015 sont appliquées pour permettre la prise en charge des déplacements des membres provinciaux lors des réunions du groupe à Paris.

---

<sup>14</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. La documentation Française, Paris 2013, 476 p. [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)

<sup>15</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: actualisation 2014 du rapport 2013. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih\\_actualisations2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih_actualisations2014.pdf)

Mise à jour : **octobre 2015**

Responsable éditorial : **Philippe Morlat pour le groupe d'experts**

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales - [www.cns.sante.fr](http://www.cns.sante.fr)**