

**ASSEMBLEE GENERALE DES COHORTES EPF/PRIMEVA/COVERTE  
VENDREDI 27 MARS 2015  
FACULTE DE MEDECINE DU KREMLIN BICETRE**

Cette réunion a rassemblé, sous la présidence de J. WARSZAWSKI, les principaux acteurs intervenant dans le suivi des cohortes sur la transmission mère-enfant du VIH en France, les équipes de coordination des études ANRS en cours, ainsi que des représentants de nombreux sites participants. Toutes les communications seront mises en ligne sur le site de l'Unité 569 de l'INSERM consacré à l'Enquête Périnatale Française ([u569.kb.inserm.fr/epf/](http://u569.kb.inserm.fr/epf/)).

**Participants COREVIH Guadeloupe :**

- Mme Walter (Tec, CH LC Fleming, St-Martin)
- Drs Diallo, Lamaury, Muanza (CHU PAP)

## **1- PREVENTION TME**

### **1) Evolution de la cohorte EPF**

Les chiffres seront disponibles sur le site pré-cité.

**Rappels COHORTES EPF :**

- *CO1 /11 : suivi jusqu'à l'accouchement (nous participons à cette cohorte)*
- *CO10 :*
  - *Suivi jusqu'à 2 ans pour non infectés et jusqu'à 18 ans pour infectés (et possibilité d'intégrer enfant VIH+ contaminés par TME et dépistés avant l'âge de 10 ans)*
  - *Biothèque biannuelle facultative (consentement spécifique sinon simple attestation de non opposition au suivi établi par le clinicien)*

### **2) Evolution des pratiques de PEC**

- Taux actuel TME = à 0,6% pour VIH1 et 0% pour VIH2

- % découverte VIH per partum  $\simeq$  = 14%

- % père informé d'après les mères de l'ordre de 74% (confirmé = 63%) : la proportion de femmes qui n'ont pas révélé leur séropositivité à leur conjoint a augmenté. Il y a encore un énorme problème lié à la stigmatisation du VIH. → **Secret partagé : progrès à faire**

-60% des femmes commencent leur grossesse sous traitement ARV et 40% des femmes débutent un traitement ARV en cours de grossesse, : Début tardif des ARV (>28SA = 7%)

-Caractéristiques TT ARV :

- 50% Truvada /20% Kivexa
- hausse de l'Atazanavir et du Darunavir ; tassement relatif de la Névirapine
- apparition de nouvelles molécules tel le Raltégravir et encore très peu de Dolutégravir : 13% sous Raltégravir et 18% sous Il en 2013 (10% avant conception et 8% initiation per partum)
- Peu de changements de traitement pendant la grossesse, 75% des femmes ont un seul traitement.
- -70% de femmes ont une perfusion d'AZT à l'accouchement

CR élaboré par :

Mme Véronique Walter (TEC CHG Saint-Martin)

Dr Isabelle Lamaury (PH CHU PAP et coordinatrice médicale COREVIH)

- 96% des femmes traitées ont une CV à l'accouchement <400cp/ml et 80% <50cp/ml : plus le traitement est commencé tardivement, plus le risque de transmission augmente.

- Accouchement par VB >50% ; Césarienne programmée=22% et en urgence de l'ordre de 20% (% césariennes >% population générale : utérus cicatriciels).

- le Taux de prématurité reste élevé :

- 15% de prématurés, surtout prématurité modérée (33-36SA), avec un % plus élevé de découverte VIH per partum dans groupe prématurité (33%)
- 4% de prématurés < 33 SA (vs 1% en pop générale)

- 5% des nouveau-nés ont une prophylaxie renforcée quand la mère a une charge virale non contrôlée

- Il est très rare que les femmes arrêtent leur traitement ARV à l'accouchement. Parfois il y a un switch.

-Quelle est la proportion d'enfants découverts VIH+ en post-partum ? *Quid découverte VIH tardive ? càd avec 1<sup>ER</sup> test VIH négatif ? quid fratries dépistage??* → **Proposition systématique de dépistage en fin de grossesse quand le test est négatif en début de grossesse.**

### 3) Cytolyse et grossesse

Cytolyse dans 18% des cas (10% grade3-4) :

17,7% des femmes de la population étudiée ont une cytolysse durant la grossesse (à l'exclusion des femmes co-infectées par les virus des hépatites), ayant entraîné dans certains cas la modification du traitement. Elle est observée non seulement avec viramune mais possible pour tous les ARV dont IPr (motif parfois de remplacement IPr par T20...)

Etude sur cohorte 2005-11= 2000 TT ARV avant conception /2000 post conception :

Pré éclampsie exclue, 650 cas dont 50 imputées aux ARV ; Corrélation entre cytolysse et IPr dans groupe ARV début per partum .. La proportion des cytolyses est plus importante chez les femmes débutant leur traitement en cours de grossesse avec un IP boosté (surtout en fin de grossesse).

*Qu'en est-il des cytolyses hépatiques dans la population générale des parturientes ?*

*Y-a-t-il une corrélation entre cytolysse maternelle et cytolysse NN ? non étudié*

### 4) Le Raltégravir et grossesse

Pas ou peu de données sur cet ARV mais 12% des femmes de la cohorte sous Raltégravir en 2013.

Recommandations:

Rajout du Raltégravir en secours pendant la grossesse ou switch par du Raltégravir quand

→ prise en charge tardive ou

→ échappement virologique

Dans les deux cas, on arrive à récupérer des CV < au seuil.

Par contre, le Raltégravir ne ferait pas mieux sur la prématurité que les autres ARV.

A prescrire en deux prises /jour ++

\* Essai RALFE : étude des propriétés pharmacocinétiques du Raltégravir chez les femmes entre 30 et 37 SA, 1 mois après l'accouchement et chez le nouveau-né : 160 grossesses seront au total incluses. 18 centres parisiens participants , 15 inclusions à ce jour dont 90% de femmes originaires d'Afrique Sub-saharienne. Les prélèvements pour PK peuvent être faits à domicile, étude rémunérée.

\* Il faudrait réfléchir à un protocole sur la tolérance et l'efficacité du Dolutégravir pendant la grossesse : essai en cours par ViiV Healthcare.

## **2 – DEVENIR DES ENFANTS NON INFECTES (HIV-exposed uninfected (HEU))**

### **1) Morbidité infectieuse**

**\*Corrélation entre mortalité infantile par infection bactérienne et immunodépression maternelle :**  
10 000 NN nés vivant dans cohorte EPF dont 7640 non infectés par VIH inclus dans cette analyse et 1/3 d'entre eux issus de mère avec CD4<350/mm<sup>3</sup> : 9% de NN ont au moins une infection sévère avant un an : infections virales > bactériennes (pneumocoque, haemophilus, coqueluche ..) ; infections bact. corrélées avec immunodépression chez la mère (pas de données sur statut vaccinal M/E)

L'étude pourrait déboucher sur des recommandations en matière de vaccinations (→ **revaccination des mamans**), même si les spécialistes de la vaccination en France sont très réticents pour vacciner des femmes enceintes. (*vaccinations des mères : cocooning ++, et des NN précocement ++ : faire le point sur ces aspects lors des réunions TME +++*)

### **2) Atteintes cardiaques et exposition périnatale à l'AZT**

La toxicité cardiaque à long terme de l'AZT est de longue date évoquée mais la corrélation AZT / malformations cardiaques ne vient d'être formellement démontrée qu'en 2014 via les données de la cohorte EPF soit 20 ans après son début d'utilisation chez les femmes enceintes.

→ **le taux de « malformations » est de 0,93%** (0.68% dans la population générale) ; il est plus élevé chez les filles (1,1%) que chez les garçons (0,8%) : diminution fraction raccourcissement VG sous AZT chez les filles exposées (toxicité F>G comme pour toxicité anthracyclines)

**-Etude PRIMEVA : impact cardiaque trithérapies vs monothérapie moindre avec monothérapie ++**  
On ne connaît pas les conséquences de ces anomalies dans le futur. Mais on s'accorde à penser qu'il serait intéressant de développer des stratégies thérapeutiques sans inhibiteurs nucléosidiques.

### **3) Tolérance du Ténofovir pendant la grossesse**

**\*Toxicité et Génotoxicité TDF :**

- AN et ANN : fort passage placentaire et concentration dans liquide amniotique (> sang du cordon)
  - TDF : pas d'alerte en terme malformatif ; quid rein : pas de données ; quid os : remodelage osseux objectivé chez NN exposés au TDF, effet sur croissance (données discordantes) : impact clinique ???
  - alerte CROI 2014 : plus de DC précoces sous TDF (4%) et x 3 taux grande prématurité (soit 6%) : ces données ne sont pas retrouvées dans l'analyse de la cohorte EPF néanmoins (impact AgHBS ??)
- Génotoxicité :

\* avec AZT : signes d'exposition avec impact sur ADN nucléaire et mitochondrial cellules NN (micronoyaux, aneuploidie, surexpression des gènes de réparation ..) avec impact ? réparation ? mais quid cellules souches ? simple signature d'exposition ?

\* avec TDF : moindre/AZT en terme d'aneuploidie mais surexpression des gènes de réparation et surtout forte inhibition des télomérases : impact à moyen terme ?

### **4) Les cancers**

On sait concrètement que la concentration d'ARV est importante dans le liquide amniotique et que certaines molécules ont la capacité d'altérer l'ADN de la cellule. Quelle est l'incidence des cancers chez les enfants non infectés exposés aux ARV ? Pour repérer ces enfants, ont été utilisés les questionnaires EPF, les déclarations spontanées des cliniciens ainsi que le registre national français des cancers (croisement en respectant anonymat +++ ) : **27 tumeurs ont été ainsi retrouvées, 22 d'entre elles étaient éligibles**. *En conclusion : A ce jour, même si quelques cas ont été recensés, dont des cancers rares, il n'a pas été démontré que le risque de cancer chez les enfants exposés in utero est*

CR élaboré par :

Mme Véronique Walter (TEC CHG Saint-Martin)

Dr Isabelle Lamaury (PH CHU PAP et coordinatrice médicale COREVIH)

augmenté. Cependant, il est plus élevé quand un enfant est exposé à la Didanosine au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Ce risque est trois fois plus élevé que dans le cas d'une exposition à l'AZT en monothérapie. Une analyse de comparaison avec la population générale est en cours.

## 5) L'étude DEVENIR

Evaluer à long terme la santé des enfants non-infectés → quels sont les problèmes de santé et de comportement au-delà de deux ans ?

### **Enquête transversale sur un mois avec questionnaires mères, médecins sur devenir des enfants et croisement avec données SIRAM :**

17 sites contactés, 11 services participants, 186 mères déjà incluses avec 334 enfants dont 13 enfants infectés (321 enfants inclus dans EPF et non infectés). 10% des questionnaires seulement sont faits en auto-questionnaires, le reste étant fait avec le médecin lors de la consultation.

225 analysés : 5% informés du statut de leur mère seulement et 5% de retard psychomoteur ++

### ***Projet : étude élargie à l'échelle de tous les sites EPF au cours du dernier trimestre 2015***

#### ***{Discussion dans la salle : pourquoi un enfant devrait-il connaître la séropositivité de sa mère ?}***

*Il est important de sensibiliser tôt les mères à un suivi attentif des enfants sur moyen et long terme /exposition ARV ; sensibilisation à intérêt vaccinations ++ ; notification de tous les incidents complications à faire remonter au centre gérant cohorte EPF*

## 6) Etude MONOGEST :

### **DRV/r en monothérapie avec prophylaxie NN par névirapine pdt 2 semaines (ajusté au poids)**

Stratégie thérapeutique sans nucléosides → Monothérapie de Darunavir boosté (600 mg/100 mg 2 x/jour) en simplification thérapeutique. Traitement du nouveau-né par monothérapie de Viramune pendant 14 jours (1x/jour), posologie adaptée au poids du bébé. Dosage plasmatique de Névirapine sur papier buvard.

Nombre de sites requis : 120

Femmes traitées avant la grossesse avec une CV < 50 copies pendant au minimum 1 an

Exclure Nadir CD4 < 200/mm<sup>3</sup> ; accord bi parental

- Demander participation de notre centre ++

## 3 – INFECTION PEDIATRIQUE

### 1) Bilan des inclusions dans CO10 et dans COVERTE

Les chiffres pourront être consultés dans le diaporama qui sera mis en ligne sur le site.

#### **\*Données CO10 suivi des enfants**

741 enfants inclus dont 595 PEF et 146 post naissance

131 DC ; 85 PDV

150 ados (11 à 17 ans)

293 >18 ans dont 91 d'ores et déjà inclus dans cohorte COVERTE

**ETUDE COVERTE** : suivi des jeunes adultes nés de mère VIH+, dépistés avant l'âge de 13 ans et ayant entre 18 et 25 ans ; suivi annuel et sous études physiopath, os, DPM etc ; 400 inclusions attendues (355 inclusions, 5/20 pour DOM)

### 2) Traitement précoce des enfants infectés :

→ ***Pas d'association du succès virologique aux conditions socio-familiales***

CR élaboré par :

Mme Véronique Walter (TEC CHG Saint-Martin)

Dr Isabelle Lamaury (PH CHU PAP et coordinatrice médicale COREVIH)

\*quels sont les déterminants d'une mauvaise participation à une étude malgré les bénéfices directs pour les familles des enfants (soins, programme vaccinal)? Exemple : le transport vers l'hôpital/le centre de santé

\* Une charge virale détectable chez l'enfant est-elle mise en relation avec celle de la mère ?

→ « Echec virologique familial »

- **COHORTE EPPICC en Europe : intérêt TT Précoce ++**

« EIC European Infant Collaboration » qui regroupe 11 pays européens

Traitement précoce → amélioration de la réponse virologique, mais 25% des enfants restent détectables à 2 ans (> 50 copies).

- **Cohorte PEDIACAM (Cameroun)**

« TT retardé = pas de TT ou TT instauré au-delà de 3mois ou TT instauré au-delà de 3 semaines après diagnostic »

Début des inclusions en 2007

Fin des inclusions prévue en juin 2016

Evaluation de la CV à 2 ans

Evaluation de la réponse vaccinale

- **Etude CLEAC**

« late vs earlier TT ARV et immaturité physiologique immunité chez l'enfant jusqu'à 2 ans »

Immaturité du système immunitaire chez le nouveau-né : quel bénéfice clinique quand le traitement est pris précocement ? Ce traitement pourrait-il protéger le thymus → d'où un système immunitaire plus compétent avec un impact virologique plus favorable à long terme ?

Etude faite en Ile de France (logistique compliquée en raison du transport des prélèvements)

Problème rencontré : la quantité de sang prélevée (2 x 15 ml + 1 x 50 ml !)

## **4 – DEVENIR A LONG TERME DES PATIENTS INFECTES DANS L'ENFANCE**

### **1) Le transfert en médecine adulte**

- quand ?

- Comment ?

- Comment évaluer les mesures que l'on va mettre en place ?

- comment évaluer les progrès thérapeutiques

→ l'âge : il n'y a pas d'âge recommandé. Les facteurs importants sont le choix du patient et une certaine autonomie vis-à-vis de la prise en charge médicale.

→ en fonction d'autres facteurs : autonomie (échelle TRAQ) ; équilibre maladie chronique ; choix du patient (et de la famille)...

→ Modalités « Transition /Transfert » à optimiser en s'appuyant sur :

- IDE coordinatrice

- consultation de transition (suivi combiné, chevauchement...)

- éducation thérapeutique

→ Pour évaluer :

- études randomisées

- définition homogène de la réussite du transfert

- cohortes longitudinales

***La transition est difficile pour les parents. Il semble préférable que le même médecin ne suive pas le parent et le jeune adulte.***

### **2) IMMIP**

Cf diaporama

*CR élaboré par :*

*Mme Véronique Walter (TEC CHG Saint-Martin)*

*Dr Isabelle Lamaury (PH CHU PAP et coordinatrice médicale COREVIH)*

### **3) Actualités PENTA**

Breather / Penta 16

→ Peut-on se permettre un répit dans le traitement ARV durant le week end ?