

TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE DU VIH : TRAITEMENT PREVENTIF ET PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NE

Date de la diffusion : 03 juin 2008

Version : 1

Rédaction : RHEMAP février 2005, complété avril 2008

Validation : 22 avril 2008 par pédiatres du réseau Périnat Sud

MENTION RESTRICTIVE : « Ce protocole de soins est proposé à titre indicatif, et ne saurait être opposable au cas où le praticien en charge du patient estimerait qu'une conduite différente serait plus appropriée, dans le cas général ou dans un cas particulier »

1. OBJECTIF

Prise en charge harmonisée des nouveaux nés de mère VIH positive sur le réseau PS.

2. PROTOCOLE

Ont participé à la réflexion de ce référentiel rédigé par le Docteur Isabelle THURET (C.H.U. Marseille) :

Professeur Gérard MICHEL (C.H.U. Marseille)

et

Docteur Fabrice MONPOUX (C.H.U. Nice)

et

Docteur Mourad ARZIM

Service de Pédiatrie et Néonatalogie – C.H.G. DE MONTELMAR (26)

Docteur Bénédicte BEBIN

Service de Pédiatrie et Néonatalogie – C.H.G. DE CANNES (06)

Docteur Laurent BENET

Service de Pédiatrie – C.H.G. DE DRAGUIGNAN (83)

Docteur Olivier BERNARD

Service de Pédiatrie – C.H.G. D'AUBAGNE (13)

Docteur Christian BURLE

Service de Pédiatrie – C.H.G. DE TOULON (83)

Docteur Anne-Lorraine CAETANE

Service de Pédiatrie – C.H.G. D'AUBAGNE (13)

Docteur Hervé CHAMBOST

Service d'Hématologie Pédiatrique – C.H.U. TIMONE MARSEILLE (13)

Docteur Jean-Marc CHAMOUILLI

Service Pédiatrie et Nouveaux-nés – C.H.G. DE LA SEYNE/MER (83)

Docteur Claude COACHE

Service de Pédiatrie – C.H.G. DE FREJUS-ST RAPHAEL (83)

Docteur Catherine CURTILLET

Service d'Hématologie Pédiatrique – C.H.U. TIMONE MARSEILLE (13)

Docteur Eric DORE

Service d'Hématologie Pédiatrique – C.H.U. TIMONE MARSEILLE (13)

Docteur Bernard FAVERGE

Service de Pneumo-allergologie Infantile – C.H.G. DE MARTIGUES (13)

Docteur Jean-Baptiste FIESCHI

Service de Pédiatrie et de Néonatalogie – C.H.G. D'AJACCIO (20)

Docteur Gérard FORTIER

Service de Médecine Infantile – C.H.G. D'AVIGNON (84)

Docteur Catherine MATHEY
Service de Pédiatrie – C.H.G. D'AIX-EN-PROVENCE (13)
Docteur Padshima MOSSLER
Coordinateur du RHEMAP – C.H.U. TIMONE MARSEILLE (13)
Docteur Eric MOULENE
Service de Pédiatrie, Néonatalogie et Adolescents - C.H.G. SALON-DE-PCE (13)
Docteur Joël NGUYEN
Service de Pédiatrie – C.H.G. DE BASTIA-FURIANI (20)
Docteur Jean-Claude PICAUD
Service de Pédiatrie – C.H.G. DE MONACO (98)
Docteur Francis SICARDI
Biologiste Libéral, Président du RHEMAP MARSEILLE (13)
Docteur Nicolas SIRVENT
Service de Pédiatrie – C.H.U. DE NICE (06)
Docteur Dominique THEVENIAU
Service de Pédiatrie et Néonatalogie - C.H.G. AIX-EN-PROVENCE (13)
Docteur Odile THIEBAUT
Pédiatre Libéral – AIX-EN-PROVENCE (13)

Ce protocole a été revu et complété par les pédiatres du réseau Périnat-Sud.

I - INTRODUCTION – GENERALITES

Le taux de transmission materno-foetal (TMF) du VIH1 se situe actuellement en France à 1,5% pour les mères recevant un traitement anti-rétroviral.

Deux grandes étapes ont conduit à sa réduction :

- L'utilisation de la ZIDOVUDINE (AZT, RETROVIR) en pré (initiée entre 14 et 34 semaines de grossesse), per (perfusée pendant le travail) et post-partum (administrée 6 semaines au nouveau-né) dans l'étude ACTG-076 permet une diminution de 2/3 du nombre des enfants contaminés (réduction du taux de TMF de 22,6% à 7,6%)¹ ;
- La généralisation des traitements antirétroviraux combinant plusieurs molécules : en France plus de 70 % des femmes conduisent leur grossesse sous trithérapie et vont accoucher avec une charge virale (CV) indétectable. Le niveau de répllication virale est le facteur prédictif le plus puissant de TMF chez la femme traitée. Pour les mères accouchant à terme avec une CV à moins de 1000 copies/ml, le taux de TMF est de 0,6% et il n'y a pas de facteur de risque identifié.

Dans les pays en voie de développement, l'administration d'une monodose de NEVIRAPINE à la mère en début de travail et à l'enfant à 48 h de vie s'est révélée une alternative au traitement préventif par RETROVIR.²

Dans l'enquête périnatale française (EPF), la perfusion de ZIDOVUDINE qui est administrée à la quasi totalité des mères durant le travail (traitement per-partum) protège l'enfant du risque VIH1 lorsque la CV maternelle est supérieure à 1000 copies/ml (risque réduit de manière significative quand la CV est supérieur à 10000).

La part du traitement post-natal dans la réduction de la TMF du VIH1 est difficile à apprécier. En l'absence de traitement maternel :

- Une étude observationnelle nord-américaine a montré une diminution du risque de TMF, même en l'absence de traitement pré et per-partum, à condition que les 6 semaines de traitement par RETROVIR du bébé soient débutées très précocement.
- Deux études conduites chez les femmes allaitant ont montré l'intérêt d'une bi-thérapie dans la prévention du risque de transmission : association ZIDOVUDINE et LAMUVIDINE en pré et post partum (une semaine de traitement post-natal) et supériorité de l'association ZIDOVUDINE (une semaine) VIRAMUNE (une dose unique post-natale) par rapport à la monothérapie d'une semaine par ZIDOVUDINE.
- Une étude randomisée récente est en faveur d'une supériorité de la NEVIRAPINE (dose unique post-natale) par rapport à la ZIDOVUDINE prescrite pendant 6 semaines.

II – PRISE EN CHARGE A LA NAISSANCE

Dès la naissance, le nouveau-né doit être réceptionné par un soignant portant des gants. En cas de sécrétions épaisses (vernix, mécomium), un premier nettoyage au liniment oléo-calcaire ou au savon doux peut être réalisé. Puis le nouveau-né doit être baigné pendant trois minutes dans un mélange de 1/3 d'amukine – 2/3 d'eau. Ce mélange non agressif permet de nettoyer soigneusement les yeux et tous les orifices.

III – TRAITEMENT STANDARD PAR ZIDOVUDINE (RETROVIR)

La monothérapie par RETROVIR est actuellement la principale modalité du traitement préventif post-natal. En France, elle est prescrite à plus de neuf nouveaux-nés de mère VIH sur dix, que le traitement maternel ait ou non comporté du RETROVIR.

1. PRESCRIPTION DU NOUVEAU-NE A TERME

La dose de ZIDOVUDINE per os est de 2 mg/kg toutes les 6 heures. Le RETROVIR est utilisé en suspension buvable (100 mg/10ml, avec la seringue doseuse de 1 ml graduée tous les 0,1 ml spécialement adaptée au nouveau-né). Le traitement est à débiter le plus tôt possible, dès les premières heures suivant la naissance et, au plus tard, dans les 48 premières heures. Si la séropositivité maternelle est de découverte très tardive et qu'aucun traitement pré- et per-partum n'a été effectué, un traitement post-natal par AZT débuté après 48 heures de vie n'a pas montré d'efficacité.

La durée du traitement est de quatre semaines. La réduction par rapport à la durée de 6 semaines du protocole PACTG 076 est argumentée :

- Sur la durée de 4 semaines du traitement des accidents d'exposition au virus,
- Sur la démonstration d'un taux de TMF similaire en cas de traitement maternel par ZIDOVUDINE à partir de 28 semaines, que le traitement post-natal soit court ou prolongé.

Si le traitement per os est impossible, on aura recours au RETROVIR par voie veineuse, à la posologie de 1,5 mg/kg en perfusion d'1 heure toutes les 6 heures.

2. PRESCRIPTION DU PREMATURE

Depuis vingt ans, en France, le taux de prématurité chez les femmes enceintes séropositives pour le VIH1 augmente progressivement. Du fait du métabolisme hépatique de la ZIDOVUDINE et de l'immaturation de la glucuroconjugaison chez le nouveau-né, les posologies de ZIDOVUDINE doivent être adaptées au terme gestationnel.

Pour un prématuré entre 30 et 35 semaines, la dose est de 2 mg/Kg per os (1,5 mg/kg IV) toutes les 12 heures, à augmenter à une administration toutes les 8 heures à 15 jours de vie en conservant les mêmes doses unitaires.

Pour un prématuré de moins de 30 semaines, la dose est de 2 mg/Kg per os (1,5 mg/kg IV) toutes les 12 heures pendant 4 semaines.

IV – INTENSIFICATION DU TRAITEMENT POST-NATAL

1. INDICATIONS

De rares situations à haut risque de TMF du VIH1 font discuter une intensification du traitement post-natal de l'enfant :

- Absence de traitement anti-rétroviral maternel pendant la grossesse,
- Charge virale maternelle élevée à l'accouchement et sous multi-thérapie (charge virale supérieure à 1 000 en l'absence de césarienne programmée ou supérieure à 10 000 copies/ml),
- Accouchement à risque :
 - . Rupture des membranes très prolongée
 - . Chorioamniotite
 - . Accouchement à domicile

Le renforcement du traitement post-natal nécessite impérativement un avis spécialisé afin de choisir au mieux les médicaments qui seront ajoutés au RETROVIR, d'analyser le génotype viral maternel, d'exposer les risques et bénéfices potentiels à la famille du nouveau-né, de surveiller la toxicité potentielle des médicaments prescrits et d'initier en hospitalisation la multi-thérapie.

Cet avis, au mieux, sera pris avant l'accouchement avec les données récentes de charge virale et de génotype maternels.

2. MEDICAMENTS

Deux molécules ont été prescrites chez le nouveau-né associées à l'AZT dans le cadre d'études publiées d'efficacité ou de tolérance. Ce sont :

- La LAMIVUDINE (3TC, EPIVIR à la dose de 2 mg/kg/12h) pendant une durée variant de 1 à 6 semaines,
- La NEVIRAPINE (VIRAMUNE à la posologie de dose unique de 2 mg/kg). Cette prise unique est à administrer entre 48 et 72 heures de vie si la

mère a reçu également une dose préventive lors de l'accouchement. Dans le cas contraire, le médicament sera administré au nouveau-né dès la naissance.

On dispose de données pharmacocinétiques chez le nouveau-né pour la DIDANOSINE, la STAVUDINE et le NELFINAVIR.

Il est donc possible de proposer une bi, voire une trithérapie préventive en cas de très haut risque de TMF du VIH1.

V – SUIVI DU NOURRISSON

La surveillance biologique minimale du nouveau-né traité par AZT comporte un hémogramme et des transaminases effectués en début et en fin de traitement. Le tableau ci-dessous comporte les examens effectués dans le cadre de l'EPF (Enquête Périnatale Française) et peut servir de guide. Il est à noter que l'intérêt de la surveillance des taux de lactates est en cours d'évaluation.

Le diagnostic de non-contamination du VIH1 repose sur la négativité de trois bilans virologiques effectués à la naissance, à 1 mois et à 3 mois de vie et comportant une PCR ADN VIH1 éventuellement complétée d'une charge virale plasmatique VIH1. Les recommandations françaises comportent un quatrième bilan virologique pour disposer de deux bilans négatifs effectués à distance de l'arrêt du traitement préventif. Dans les rares cas de VIH2 où la transmission materno-fœtale, en dehors de toute intervention thérapeutique, est très faible (<5%), seule la PCR ADN VIH2 peut être effectuée. Dans tous les cas, la négativation de la sérologie VIH sera contrôlée à 18 mois.

CALENDRIER DE SUIVI DES ENFANTS DE STATUT INDETERMINE OU NON INFECTE (SELON L'ENQUETE PERINATALE FRANÇAISE/ANRS EP13)

BILAN A EFFECTUER	NAISSANCE	1 MOIS	3 MOIS	6 MOIS	12 MOIS	18-24 MOIS
Examen clinique (poids, taille, PC)	X	X	X	X	X	X
PCR ADN (VIH 1 et/ou VIH 2) ou quantification virale plasmatique VIH 1	X	X	X¹	X¹		
ELISA/Western Blot VIH						X
NFS, plaquettes	X	X	X	X³	X	X
ALAT – ASAT – Lipase – CPK - LDH	X	X	X	X³	X	X
Lactates - Créatinine		X	X	X³		X
PCR HCV ou Quantification virale plasmatique HCV		X²		X²		
Sérologie HCV						X

1. A partir de 3 mois, la PCR ADN VIH1 peut être remplacée par la quantification de l'ARN plasmatique du VIH.
2. Uniquement si mère séropositive à HCV et PCR HCV de la mère pendant la grossesse est positive ou non faite.
3. Uniquement en cas de dernier dosage perturbé (au moins grade 1) ou non fait.
4. Sérologie (VIH1 et/ou VIH2 selon le cas) à faire à 24 mois au plus tard.

La surveillance clinique des enfants exposés aux antirétroviraux in utero et au cours des premières semaines de vie est orientée vers le dépistage d'une potentielle toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques. Un dysfonctionnement mitochondrial démontré en histologie ou par l'étude des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale et s'accompagnant de symptômes neurologiques a été rapporté en France chez 0,5% des enfants exposés à l'AZT.^{3 4} En cas de survenue d'un événement clinique notable dans l'enfance, l'antécédent thérapeutique d'exposition aux anti-rétroviraux doit être signalé à la pharmaco-vigilance et/ou EPF.

VI – CONCLUSION

La transmission du VIH1 est actuellement, en France entre 1 et 2 %.

La majorité des mères accouche sous trithérapie, traitement optimal pour obtenir une charge virale indétectable à l'accouchement.

La perfusion de ZIDOVUDINE pendant le travail reste d'indication systématique.

Le traitement post-natal standard est une monothérapie par AZT.

Dans de rares cas à haut risque de TMF, l'intensification du traitement post-natal doit être discutée, le choix de la ou des molécules renforçant le traitement par ZIDOVUDINE relevant d'un médecin spécialiste.

La surveillance biologique d'une toxicité médicamenteuse potentielle s'effectue jusqu'à 18-24 mois alors que la surveillance clinique sera, au mieux, poursuivie jusqu'à l'âge de 5-6 ans.

3. DOCUMENTS DE REFERENCE

1 – Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*, 1994. 331(18) : 1173-80.

2 – Jackson JM, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, Sherman J, Bakaki P, Miotti P, Gigliotti M, Bray D, Mmiro F. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*, 2003. 362:859-868.

3 – Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*, 1999. 354(9184):1084-9.

4 – Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants :clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*, 2003. 17(12):1769-85.

5 – Groupe d'experts dirigés par Pr. Delfraissy J.F. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Flammarion, Médecine-Science, 2004, chapitre 13 : p185-205.

6 – <http://AIDSinfo.nih.gov> Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. December 17,2004.

4. GLOSSAIRE

5. DIFFUSION

Tous les services de maternité et de néonatalogie du réseau