



VIH et allaitement : la fin du tabou ?

Laurent Mandelbrot

Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Louis Mourier, Colombes

Université de Paris

laurent.mandelbrot@aphp.fr

- **Pas de conflit d'intérêt**

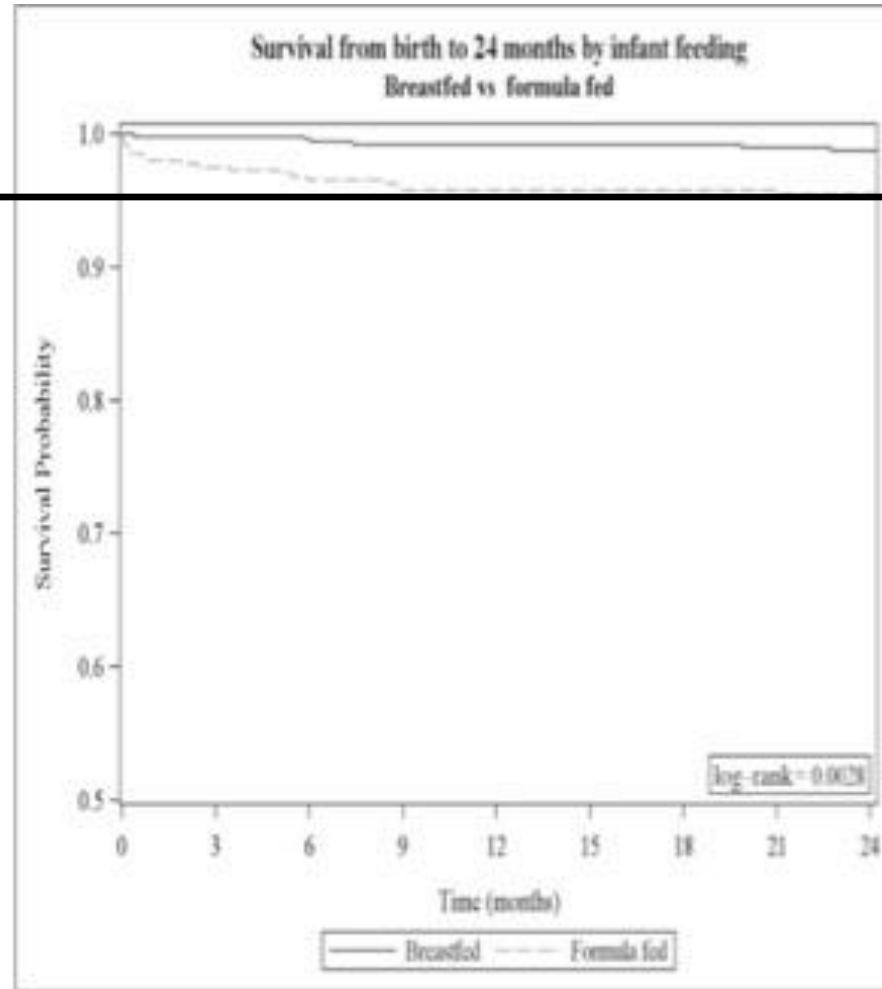
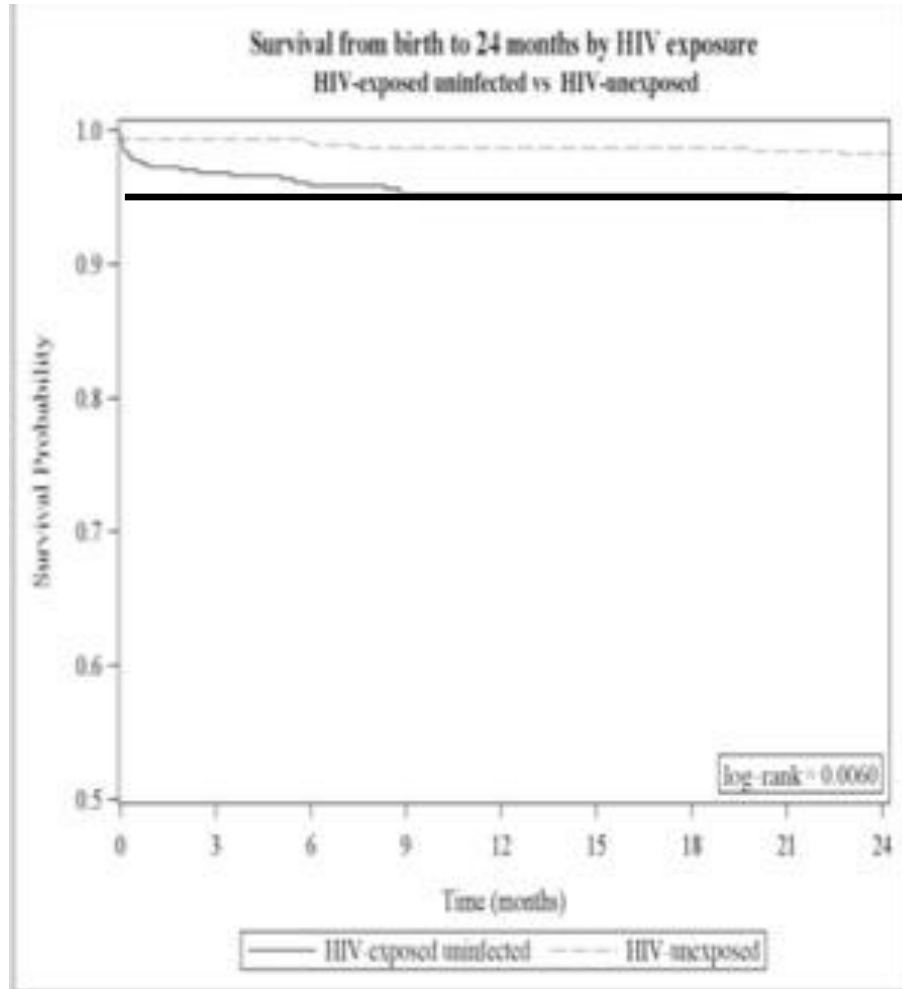
Prévention postnatale, rapport Morlat 2017

- Allaitement artificiel :
 - reste en 2017 la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale
 - ne pose pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays du Nord contrairement aux pays à ressources limitées
 - Malgré les 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), le risque résiduel de transmission n'est pas nul
 - Tenir compte des risques potentiels d'une exposition prolongée aux ARV chez l'enfant
- Prophylaxie néonatale : zidovudine 4 semaines (AI) ou névirapine pendant 2 semaines (AI)
- Prophylaxie renforcée si :
 - mère n'ayant pas reçu de traitement durant la grossesse (AII),
 - charge virale maternelle > 400 copies/mL à l'accouchement (AII),
 - traitement maternel de durée insuffisante (inférieur à 4-6 semaines) (AII)

Désir d'enfant et grossesse L Mandelbrot

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

En Afrique, l'allaitement maternel est vital



mortalité infantile à 1 an
= 50 p1000

En France mortalité
infantile à 1 an
= 3,6 p1000

Expérience en Afrique du Sud : la majorité des transmissions mère-enfant sont par l'allaitement

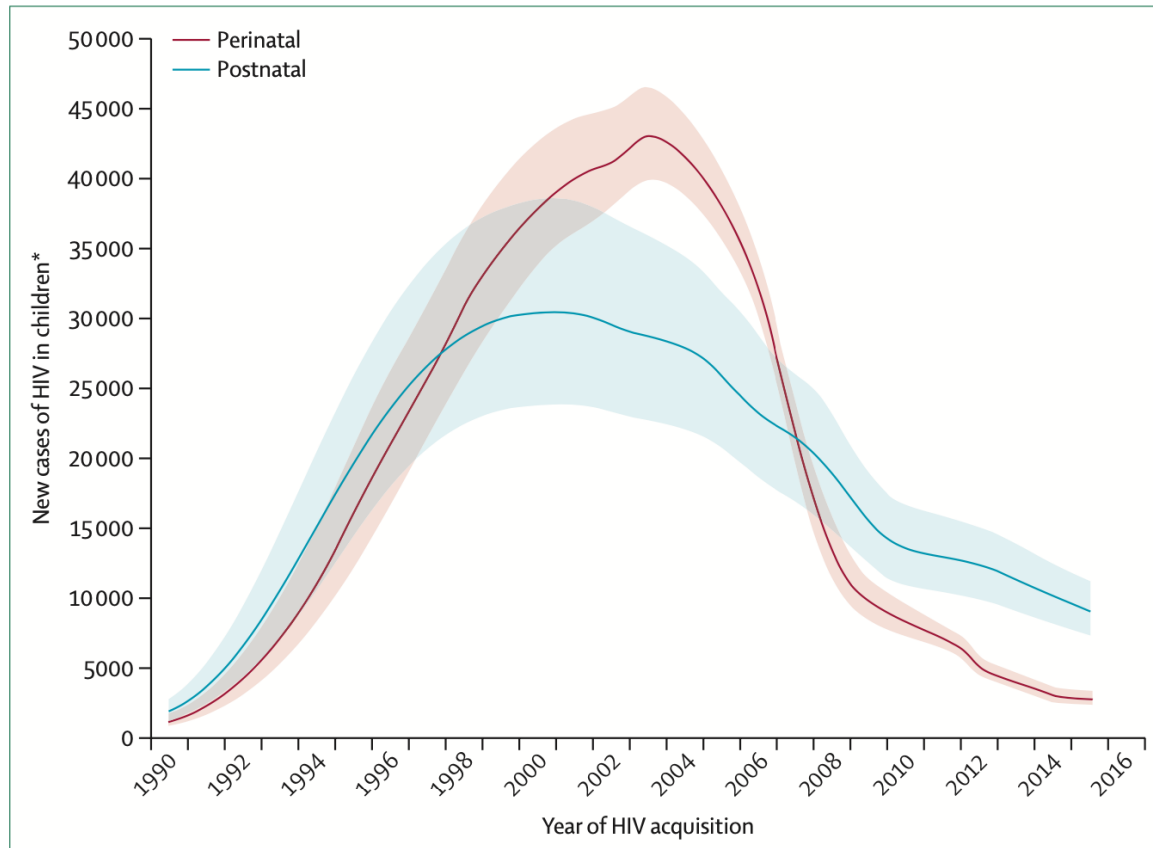


Figure 1: Relative contribution of breastfeeding to perinatal mother-to-child transmission of HIV in South Africa
The number of new diagnoses for HIV in children each year recorded during the perinatal and postnatal periods in South African paediatric data sources. Shaded areas represent 95% CI. Data are from the University of Cape Town's Thembisa model (version 4.1).⁵ *Data recorded until the end of breastfeeding. *Van de Perre. Lancet 2021*

- **Transmission sous traitement antirétroviral actif dans la « vraie vie », Afrique du Sud :**
- diminution de la transmission mère-enfant pendant l'allaitement moins grande que pendant la grossesse
- modèle Thembisa

Bénéfices de l'allaitement

- Nutrition, digestion, protection des infections, bien-être
- Impact à plus long terme sur l'immunité, le développement intellectuel

Pour la mère :

- Réduction du risque de cancer du sein, ovaire, endomètre, diabète type 2
- Economies
- Vision positive sociale
- Pour les femmes VVIH d'origine africaine, éviter le soupçon

Il y a peu de contre-indications à l'allaitement

Mère : VIH, HTLV, CMV en cas de prématurité

Enfant : Galactosémie

CI temporaires :

- Ebola, Brucellose, lésions herpès mammaire
- Prise de certaines substances psychoactives (PCP, cocaïne)
- Certaines prises médicamenteuses

Ne sont pas des CI : hépatites B ou C, COVID-19, mastite,...

Traitements antirétroviraux pour toutes les femmes vivant avec le VIH

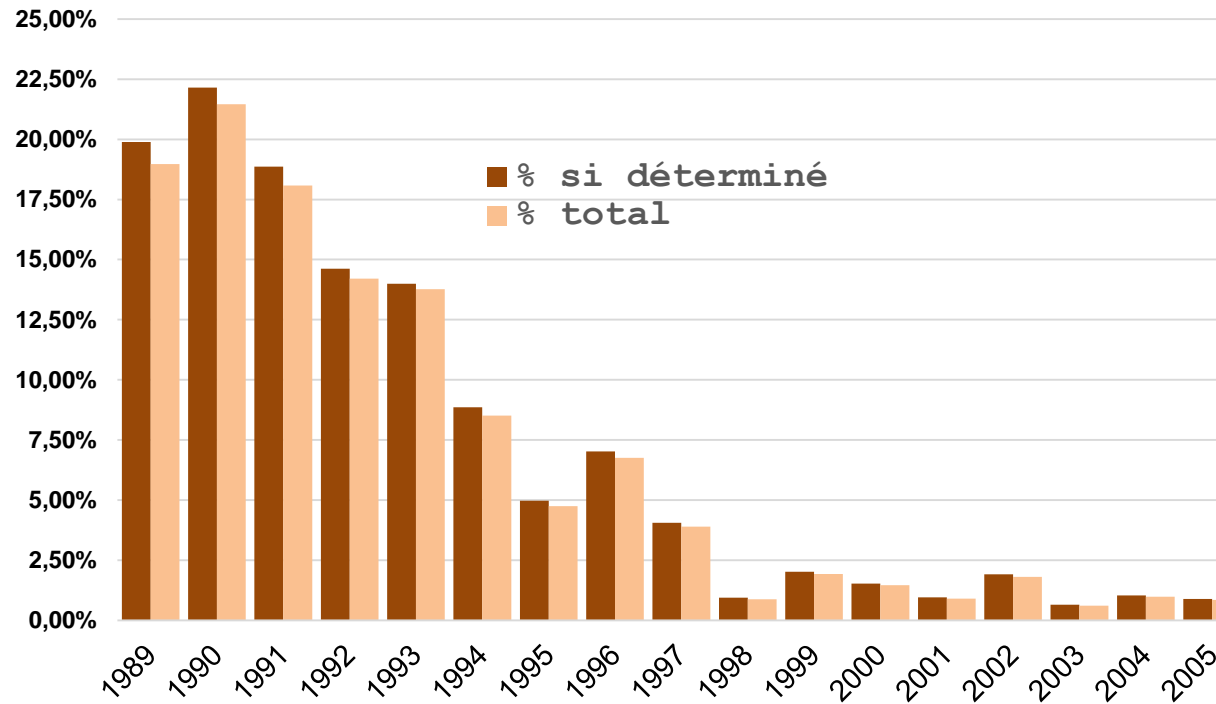
3 objectifs :

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



Enquête Périnatale Française ANRS-MIE

Evolution de la transmission mère-enfant du VIH-1



ARV avant la conception + succès virologique à l'accouchement, sans allaitement : **transmission 0 / 5482**

Viral load near delivery (cp/mL)	All time periods N=6316	
	Perinatal transmission rate	
	% (95% CI)	n/N
< 50	0.00 (0.00 - 0.07)	(0/5247)
<lower limit of quantification	0.00 (0.00 - 1.56)	(0/235)
50 - 399	0.20 (0.01 - 1.10)	(1 / 504)
>= 400	2.42 (1.05 - 4.72)	(8 / 330)

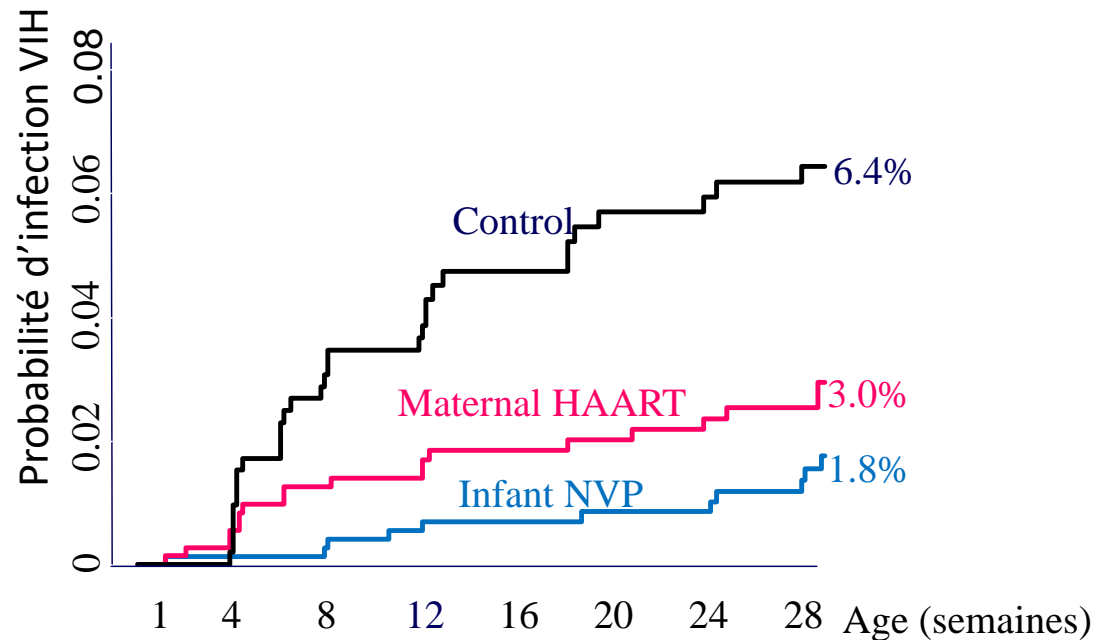


Quelles sont les recommandations sur l'allaitement avec le VIH dans d'autres pays ?

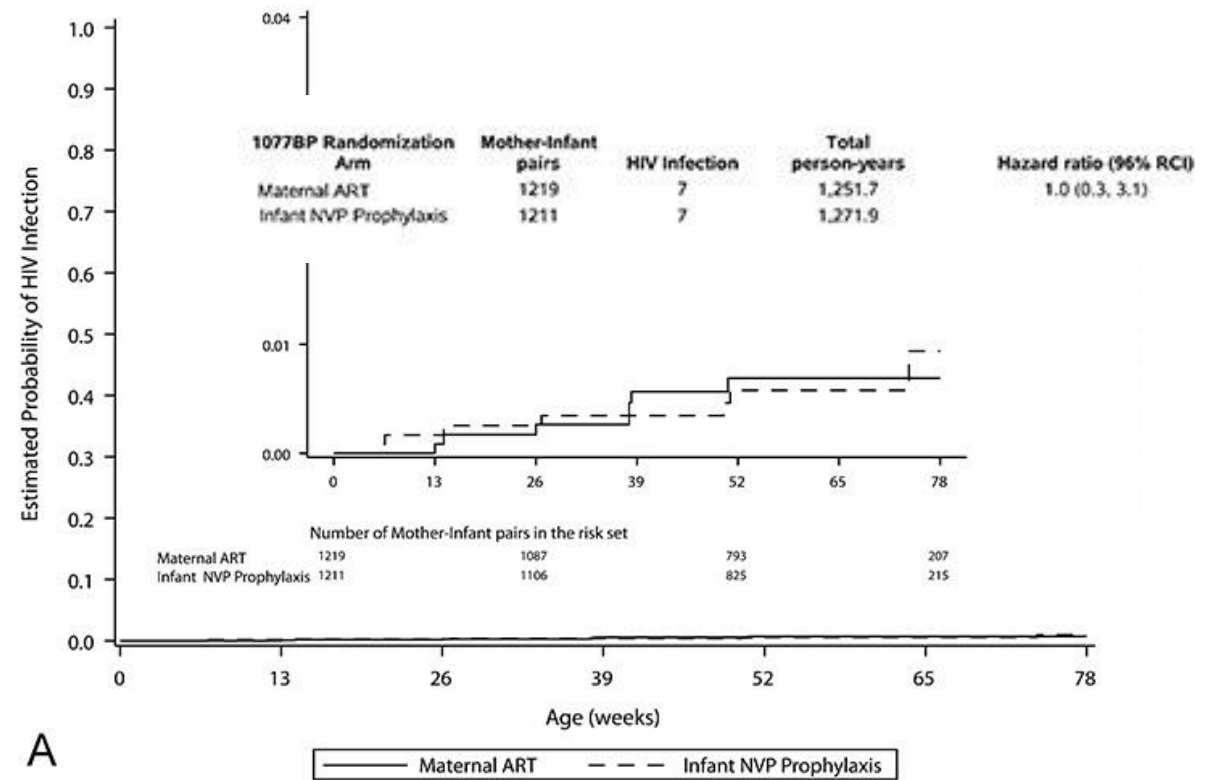
- **OMS 2010 (Option B+) : allaitement maternel exclusif, TAR mère, PEP bébé 6 sem**
 - mars 2021 : surveiller la charge virale plasmatique maternelle et d'administrer une prophylaxie antirétrovirale au nourrisson en cas de charge virale maternelle détectable, ceci jusqu'à l'indétectabilité
- **Suisse 2019 : allaitement autorisé si TAR mère en succès viro, pas de PEP bébé**
- **BHIV 2019 : déconseillé mais accompagner si la mère le décide (TAR mère)**
- **US Aidsinfo 2022 : déconseillé mais accompagner si la mère le décide (TAR mère)**

Alors, TASP chez la mère, PrEP chez le bébé, ou les deux ?

Transmission par l'allaitement sous traitement antiretroviral maternel vs. prophylaxie nevirapine chez l'enfant



BAN. Chasela et al. NEJM 2010



PROMISE, Flynn, et al. JAIDS 2018

Transmission sous traitement antirétroviral actif : dans les études africaines

- Trithérapie prolongée chez la mère débutée pendant la grossesse : 0.16 % par mois d'allaitement (*Rollins, STI 2012*)
- Essai Mma Mbanja, Botswana (*Shapiro et al N Engl J Med. 2010*), trithérapies maternelles + AZT 1 mois bébé : **2/712 (0.28%) transmissions par allaitement à 6 mois**
- *Luoga et al JAIDS 2018*. No HIV Transmission From Virally Suppressed Mothers During Breastfeeding in Rural Tanzania : CV<1000 copies/mL chez 91%. **186 infants suivis, 2 VIH+ (1%; IC95% : 0.3% - 4%) 1 mère avait une CV élevée, l'autre n'a pas pris son traitement**
- IMPAACT PROMISE : Prevention of HIV-1 Transmission Through Breastfeeding: Efficacy and Safety of Maternal Antiretroviral Therapy Versus Infant Nevirapine Prophylaxis for Duration of Breastfeeding in HIV-1-Infected Women With High CD4 Cell Count (*Flynn, P et al. JAIDS 2018*) : Groupe trithérapie maternelle **transmission 8/1219 (0.66%)**

Facteurs de risque de transmission postnatale

- **Charge virale plasmatique, observance++**
- **Charge virale dans le lait** (*Rousseau et al JID 2003, Neveu et al CID 2011*)
- **Lésions du mamelon** (*Embree AIDS 2000*)
- **Mastites** (*Embree AIDS 2000*)
- **Candidose buccale chez l'enfant** (*Embree AIDS 2000*)
- **Allaitement mixte** (*Coovadia H et al. Lancet 2007*)
- **Ingestion de solides** (*Bequet et al PLoSOne 2010*)



Étudié en l'absence de contrôle viro

Perspectives de recherche



Eliminating postnatal HIV transmission in high incidence areas: need for complementary biomedical interventions

Philippe Van de Perre*, Ameen Goga*, Nobubelo Ngandu, Nicolas Nagot, Dhayendre Moodley, Rachel King, Jean-Pierre Molès, Beatriz Mosqueira, Witness Chirinda, Gabriella Scarlatti, Thorkild Tylleskär, François Dabis†, Glenda Gray†

Lancet 2021; 397: 1316–24 The rate of mother-to-child transmission (MTCT) of HIV from breastfeeding is increasing relative to other causes

1. Facteurs liés aux soins
2. Prise en ou contrôle virologique charge tardif
3. Transmission du VIH par l'allaitement malgré une charge virale indétectable
4. Virologie : VIH associé aux cellules dans le lait maternel, même avec charge virale plasmatique indétectable
5. Intérêt de l'immunoprophylaxie

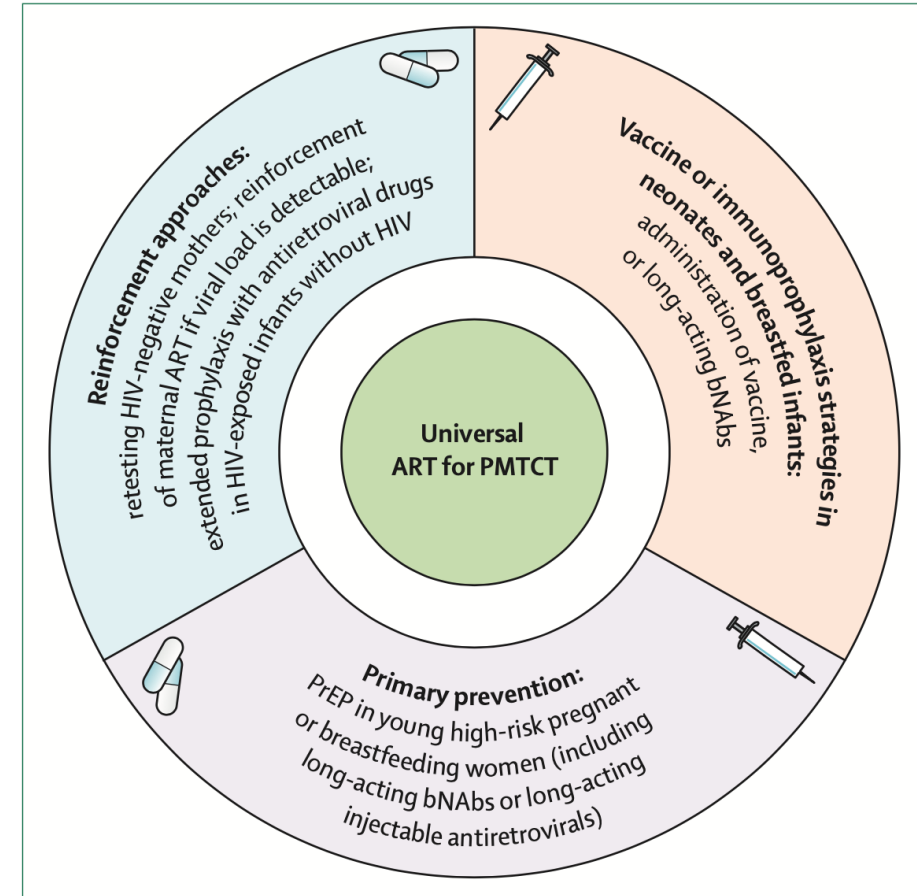


Figure 2: Combining strategies for preventing HIV transmission from breastfeeding in high HIV prevalence and incidence settings
ART=antiretroviral therapy. bNAbs=broadly neutralising antibodies. PMTCT=strategies to prevent mother-to-child transmission of HIV. PrEP=pre-exposure prophylaxis.

Données allaitement dans des pays à ressources élevées *(octobre 2022)*

- Suisse : depuis 2018 et sans prophylaxie BB, 20 femmes allaitantes /41 en contrôle optimal (*Crisinel PA, EACS 2021*).
- Baltimore, Maryland : 10 cas (*Yusuf HE, et al. 2021*)
- Canada : 3 cas (*Nashid N, et al 2021*)
- Italie : 13 cas (*Prestileo T. 2022*)
- Belgique : 2 cas (*Bansaccal N, 2020*)
- Allemagne : 30 (*Weiss F, et al. 2022*)
- Angleterre : 96 cas, suivi n'est pas encore complet. Dans un quart des cas, les mères n'ont pas respecté le suivi préconisé. Durée d'allaitement variable, moyenne 56 jours, 6% d'échecs viro (*Kate Francis, Glasgow 2022*)

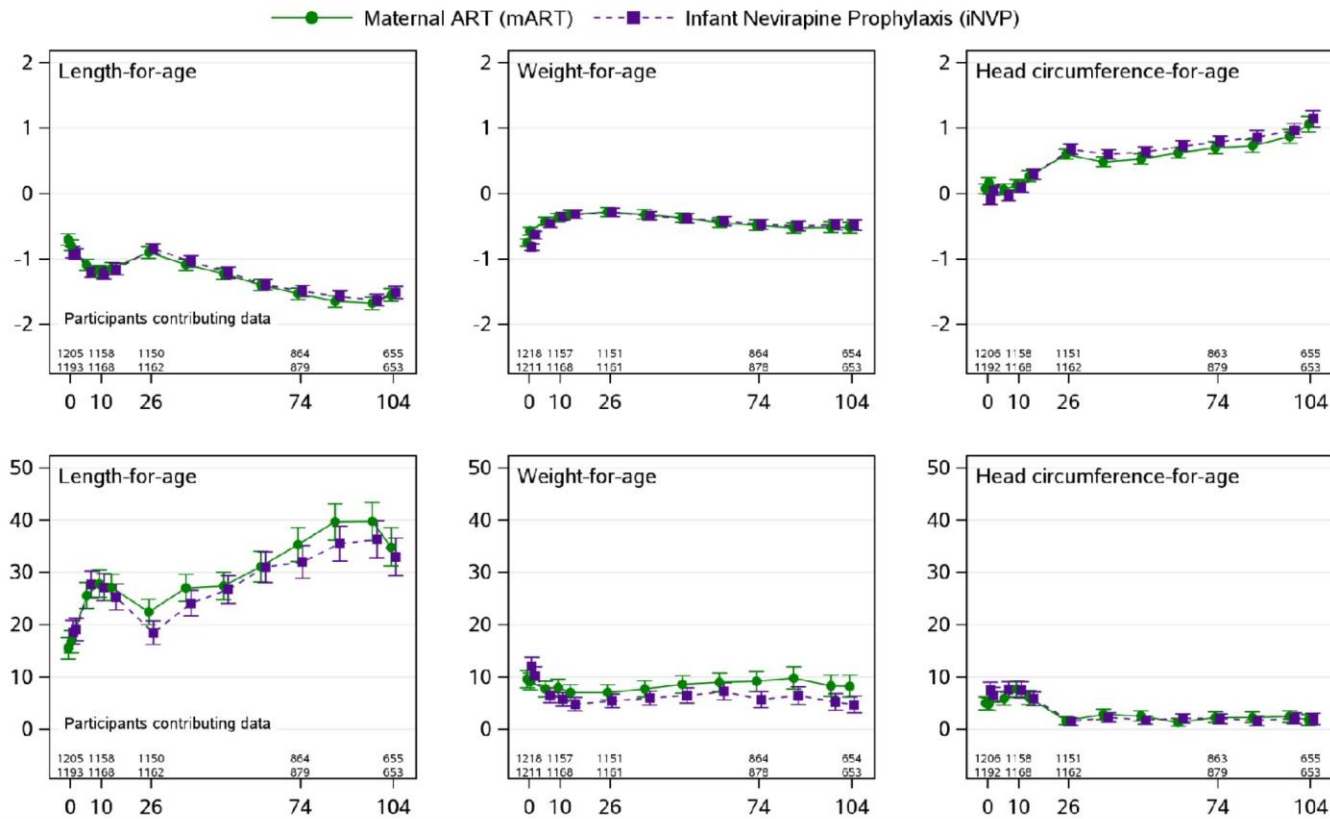
Pas de cas de transmission mais les effectifs faibles

Pour l'enfant, quel exposition aux antirétroviraux ? Quels risques ?

Passage des ARV chez le nourrisson

- Dépend de l'excrétion dans le lait et de l'absorption digestive
- INTI :
 - passage élevé de ZDV, 3TC
 - faible pour tenofovir (TDF ou TAF), pas d'exposition de l'enfant
- INNTI :
 - passage élevé de EFV, NVP et rilpivirine
- IP et ritonavir :
 - faible passage
- INSTI :
 - très faible pour DTG et BIC
 - assez élevé pour RAL (concentrations thérapeutiques dans le lait (liaison protéique plus faible))
- Mais certaines molécules qui passent assez bien dans le lait n'entraînent pas de concentrations plasmatiques significatives chez l'enfant allaité : AZT, FTC, EFV, RAL

Croissance postnatale : pas de différence entre traitement maternel vs prophylaxie prolongée par NVP, Essai PROMISE



Pas non plus de différence de densité minérale osseuse

Stranix-Chibanda et al. Impact of postpartum tenofovir-based antiretroviral therapy on bone mineral density in breastfeeding women with HIV enrolled in a randomized clinical trial. PLoS One. 2021

Stranix-Chibanda et al. Effect on growth of exposure to maternal antiretroviral therapy in breastmilk versus extended infant nevirapine prophylaxis among HIV-exposed perinatally uninfected infants in the PROMISE randomized trial. PlosOne 2021



Questions d'actualité

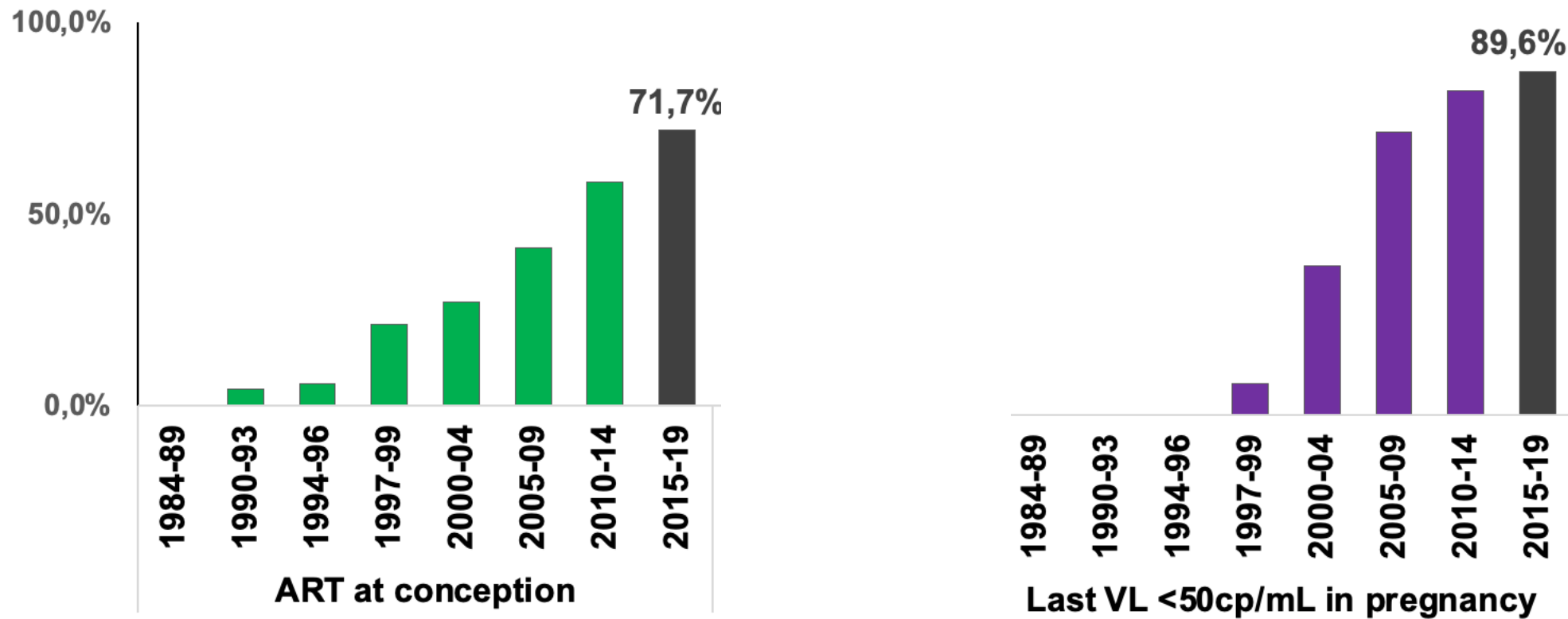
- **Scientifiques** : en conditions de succès virologique
 - Risque de transmission liée au provirus ADN cellulaire vs ARN libre ?
 - Quels sont les facteurs de risque de transmission ?
 - Faut-il une PrEP chez le bébé en plus de la TASP ?
- **Pratiques**
 - Comment informer ? Décision partagée
 - Comment accompagner et suivre ?
 - Que faire si une femme allaite en échec virologique ?

En pratique : comment accompagner l'allaitement chez une femme en succès virologique ?

- Quelle information sur le risque ?
- Place du co-parent ?
- Conditions de durée de succès virologique ?
- Quelle surveillance de la charge virale ?
- Sevrage précoce ?
- Mastite, candidose, crevasses : qu'est-ce qui est à risque ?
- L'allaitement non exclusif est-il encore un facteur de risque ?
- Peut-on rechercher la charge virale dans le lait ?

Quelle proportion en « scénario optimal » en France ?

données (EPF, ANRS-MIE) **anrs**
MALADIES INFECTIEUSES
EMERGENTES Inserm



Traitement infertilité 5%

Comment organiser le suivi pour la mère et pour le bébé ?

1. Suivi avant et pendant la grossesse, RCP tracée

2. Sortie de maternité :

- Note d'information et conseils
- Equipes de pédiatrie, maternité et médecine, joignables
- Consultante en lactation, sage-femme ou puéricultrice
- Transmission aux acteurs sans noter dans le carnet de santé de l'enfant
- Prescription de tire-lait, biberons et lait de substitution si besoin

3. Suivi virologique de l'enfant :

- Naissance, M1 M3 M6, tous les 3 mois jusqu'à 3 mois après le sevrage

4. Suivi de la mère :

- Charge virale plasmatique mensuelle : où ? qui la récupère ? (infectiologue et pédiatre)
- Visite postnatale avec l'obstétricien, consultations rapprochées avec l'infectiologue

- **En zone inter-tropicale**

Lait maternisé/allaitement maternel Kenya, essai randomisé, 1996-1998

(JAMA 2000;283:1167-74)

Transmission VIH (%)	Allaitement artificiel	All maternel	p
M24	41 / 162	71 / 171	
Taux	20,5%	36,7%	0,001
Intervalle de confiance 95%	14%-27%	29%-44%	

Allaitement « protégé » : *étude Promise-PrEP*

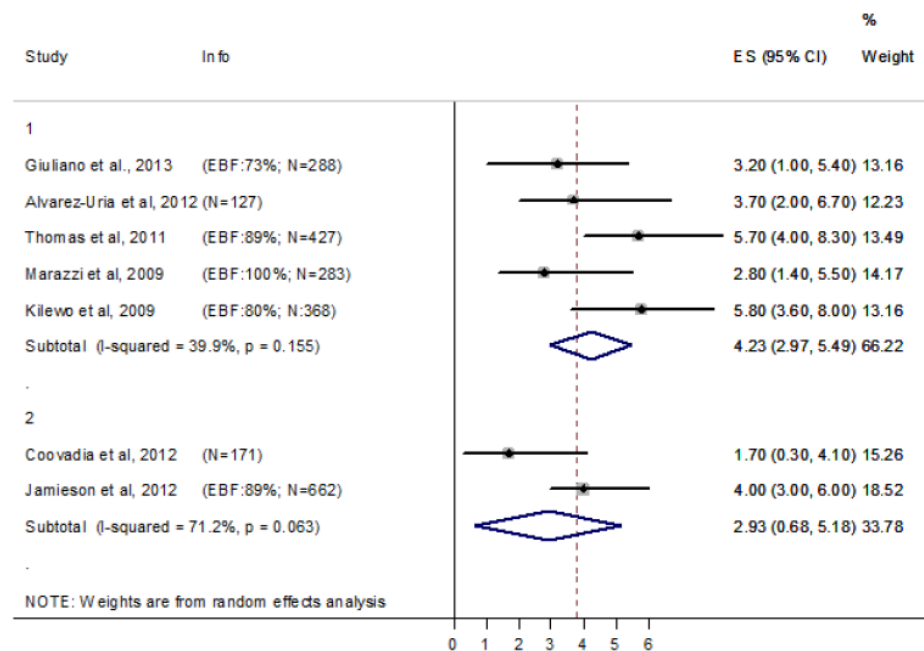
- Prophylaxie prolongée chez le NNé (LAM ou Lopi/r) (*Nagot, Lancet2015*)
 - 1273 enfants randomisés : 636 LPV/r et 637 3TC
 - HIV-1 + à 1 an : 1·4% (CI; 0·7-2·5)

Transmission par allaitement en présence d'un traitement ARV chez la mère

Figure 5. Transmission rates at 12 months of age, with 95% confidence intervals, in children who were breastfed and whose mothers were on ART.






















Group 1: Overall transmission.

Group 2: Postnatal transmission between 4/6 weeks and 12 months of age



















- Lorsque la mère a débuté le TARV pendant sa grossesse, deux méta-analyses (*Bispo S, 2017; Rollins N, 2012*) estiment le risque de transmission post-natale chez les enfants à 0.2% par mois d'allaitement (0.16% par mois d'allaitement si le traitement était initié avant la grossesse).

INTI

Nom	Posologie	
 DESCOVY Emtricitabine 200 mg Ténofovir AF 25 mg	1  1x/jour 30 	
 DESCOVY Emtricitabine 200 mg Ténofovir AF 10 mg	1  1x/jour 30 	Dose utilisée en présence de ritonavir ou cobicistat.
 KIVEXA Lamivudine 300 mg Abacavir 600 mg	1  1x/jour 50 	
 TRUVADA Emtricitabine 200 mg Ténofovir DF 300 mg	1  1x/jour 50 	
 3TC Lamivudine 300 mg	1  1x/jour	
 3TC Lamivudine 150 mg	1  2x/jour	
 VIREAD Ténofovir DF 300 mg	1  1x/jour	
 ZIAGEN Abacavir 300 mg	2  1x/jour -ou- 1  2x/jour	


IP · IP/ritonavir · IP/cobicistat

Nom	Posologie	
 PREZISTA + NORVIR Darunavir 800 mg Ritonavir 100 mg	1  1  1x/jour H	
 PREZISTA + NORVIR Darunavir 600 mg Ritonavir 100 mg	1  1  2x/jour H	En présence d'un virus avec au moins 1 mutation et plus, spécifiques au darunavir.
 PREZCOBIX Darunavir 800 mg Cobicistat 150 mg	1  1x/jour H	
 REYATAZ + NORVIR Atazanavir 300 mg Ritonavir 100 mg	1  1  1x/jour H	
 REYATAZ Atazanavir 200 mg	2  1x/jour H	
	4  1x/jour	
 KALETRA Lopinavir 200 mg Ritonavir 50 mg	2 	La posologie 2 fois par jour est recommandée chez les femmes enceintes, chez ceux qui prennent des médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité du Kaletra

INI

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

INNTI

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

Inhibiteur CCR5
















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

Antirétroviraux AMM 2022

Inhibiteur d'attachement RUKOBIA LP fostemsavir

anticorps monoclonal TROGARZO ibalizumab

INI/INTI

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

IP/INTI

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

INNTI/INTI

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

INI/INNTI

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