

Prise en charge du nouveau-né infecté par le VIH

L'évolution de l'infection par le VIH chez le nouveau-né peut être rapide et sévère dans un quart des cas et aboutir au SIDA et au décès avant l'âge de 1 an ou plus lente avec 40% de cas de SIDA à l'âge de 6 ans.

Tessa Goetghebuer et Jack Levy



Avec l'avènement des médicaments antirétroviraux, la question s'est posée de savoir s'il valait mieux traiter précocement les nourrissons infectés, et avant toute apparition de symptômes, ou s'il fallait attendre la baisse de l'immunité ou l'apparition de symptômes pour initier le traitement. Le débat entre les partisans et les opposants au traitement précoce a eu lieu au sein des pays industrialisés. Cet article relate les différentes études publiées sur le sujet jusqu'à ce qu'un consensus international soit adopté en faveur du traitement précoce.

TRANSMISSION VERTICALE DU VIH

La transmission du virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) d'une mère infectée à son enfant a lieu, en l'absence d'intervention, dans 35 à 40% des naissances^{1,2}. Le passage du virus survient principalement à la fin de la grossesse ou pendant l'accouchement, mais peut également avoir lieu lors de l'allaitement. Les premières mesures visant à réduire le risque de transmission ont été le recours à l'alimentation par lait de formule dans les pays affluents, ainsi que des procédures visant à limiter le contact du fœtus avec les liquides biologiques maternels à l'accouchement. En 1994, une étude américaine a montré que l'administration d'AZT, le premier médicament antirétroviral disponible, à la femme enceinte pendant la fin de la grossesse puis pendant l'accouchement, et au bébé pendant les six premières semaines de vie permettait de réduire le taux de transmission à 8%³. Depuis 1996, avec l'avènement des nouveaux agents antirétroviraux, l'administration de multithérapies, associées ou non à des césariennes, a permis de réduire encore ce taux à moins de 2%⁴.

PARTICULARITÉ DU NOUVEAU-NÉ INFECTÉ PAR TRANSMISSION VERTICALE

Hélas dans un certain nombre de cas, cette prophylaxie n'est pas possible ou échoue (parce que le dépistage de l'infection maternelle n'a pas été fait ou parce que le traitement antirétroviral n'a pas été optimal ou qu'il a été mal pris) et le nouveau-né est infecté dès la naissance. Cette infection peut être détectée tôt dans la vie grâce au test PCR recherchant l'ADN proviral du VIH qui est réalisé chez tous les nouveau-nés nés de mères séropositives à 4 reprises durant les 6 premiers mois de vie. La particularité de l'infection du nouveau-né par le VIH, en comparaison avec celle de l'adulte, est que le moment de la contamination est connu. Durant cette primo-infection, la multiplication virale chez le nouveau-né est beaucoup plus importante et prolongée que durant la primo-infection chez l'adulte, en raison de l'immaturité du système immunitaire à cette période de la vie. Dès 1996, plusieurs observations ont démontré qu'une multithérapie précoce permettait de diminuer cette charge virale et, même, si le traitement est débuté suffisamment tôt, d'empêcher la production d'anticorps chez le nourrisson. L'enfant, bien qu'infecté par le virus, devenait alors séronégatif vers l'âge de 1 an après perte des anticorps maternels circulant parce que le virus est dans l'incapacité de se multiplier tant qu'un traitement efficace est maintenu^{5,6}.

“ Les dépistages du VIH par PCR durant les premiers mois de vie permettent un diagnostic précoce d'infection chez le nouveau-né ”

HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION EN L'ABSENCE DE TRAITEMENT

En l'absence de traitement, l'histoire naturelle de l'infection chez le nouveau-né est bimodale. Elle a été décrite dès 1991⁷. Entre 25 et 30% des enfants voient leur maladie évoluer jusqu'au stade SIDA au cours de la première année de vie, et parmi ceux-ci la moitié décède précocement. On les appelle les progressseurs rapides. Les autres enfants ont une évolution plus lente, avec 40% qui présentent un stade SIDA à l'âge de 6 ans⁸. Ce sont les progressseurs lents. Malheureusement, il n'existe pas de bons critères prédictifs d'évolution rapide de la maladie permettant de faire la différence au départ entre les progressseurs rapides et les progressseurs lents en tout début de vie.

TRAITEMENT PRÉCOCE

Jusqu'en 2007, les différentes recommandations européennes, américaines et de l'OMS proposaient de débuter un traitement chez les nourrissons infectés lorsque des symptômes de type stade B ou stade C se développaient ou en présence de chute des lymphocytes CD4⁹⁻¹⁰. Parce qu'il est impossible d'identifier précocement les enfants progressseurs rapides, plusieurs centres de par le monde ont cependant décidé de traiter tous les nourrissons infectés avant l'apparition de symptômes et avant la chute de lymphocytes, c'est-à-dire dès que le diagnostic d'infection était posé.

Des études menées en Europe, aux États-Unis et en Afrique du Sud ont mis en évidence l'efficacité d'un traitement précoce chez le nouveau-né en termes de réponse virologique et d'évolution clinique. L'efficacité des traitements précoces sur la multiplication virale a été démontrée dans plusieurs études: entre 40 et 80% des enfants devenaient indétectables à 4 ans¹¹⁻¹⁴ (tableau 1). L'évolution clinique après traitement précoce a été décrite dans d'autres études: une étude française décrivant 6 cas de SIDA survenu chez 43 enfants chez qui le traitement avait été débuté après 6 mois, comparé à aucun événement chez les 40 enfants traités avant 6 mois¹⁵. Une étude



Tessa Goetghebuer

Pédiatre, postgraduat en épidémiologie et statistiques, thèse de doctorat en cours, médecin résident au CHU Saint-Pierre, conseillère pédiatre à l'ONE Bruxelles

tessa_goetghebuer
@stpierre-bru.be



Jack Levy

Chef du service de Pédiatrie du CHU Saint-Pierre et Professeur de Pédiatrie à l'ULB

Tableau 1

- Comparaison des réponses virologiques parmi les études portant sur le traitement précoce des nourrissons infectés.

	PACTG 356 ¹¹ (2004) ≤ 3 mois	PENTA 7 ¹³ (2004) ≤ 3 mois	Italian register ¹² (2006) ≤ 6 mois	Belgian cohort ¹⁴ (2006) ≤ 2 mois
Nombre de sujets	25	20	30	17
	VL<400	VL<400		VL<400
Âge (semaines)		6/19 (32%)		8/17 (47%)
12				
24		8/20 (40%)		6/17 (35%)
48	15/25 (60%)	7/19 (37%)		12/17 (65%)
72		7/16 (44%)		11/17 (65%)
200	15/25 (60%)		22/30 (73%)	12/15 (80%)
Âge médian à l'initiation (mois)	2 (0.5-3)	2.5 (0.9-4.7)	3.6 (0.8-5.8)	1 (0.2-2)
Traitement initial				
Triθ with NRTI	0	0	0	2/17
Triθ with NNRTI	8/25	0	5/30	15/17
Triθ with PI		20/20	25/30	0
quadriθ	17/25	0	0	0

multicentrique américaine a montré que, à 3 ans, 62% des enfants non traités avaient développé un sida, contre 28% chez les enfants traités par mono ou bithérapie, et 0% chez les enfants en multithérapie¹⁶.

Une étude randomisée sud-africaine a étudié l'évolution des enfants traités avant l'âge de 3 mois par rapport à ceux chez qui le traitement n'était débuté que si l'enfant

développait des symptômes ou si le taux de CD4 chutait en dessous de 20%. Cette étude, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, a démontré une mortalité augmentée de 75% dans le groupe des enfants au traitement différé¹⁷. Une étude prospective randomisée comparable ne peut plus être réalisée dans les pays affluents.

EUROPEAN INFANT COLLABORATION¹⁸

Pendant des années les pratiques de traitement des nouveau-nés variaient en Europe d'un pays à l'autre et d'un centre à l'autre au sein d'un même pays. Ceci a offert l'opportunité à un groupe de chercheurs constitué au sein du Pediatric European Network for the treatment of AIDS (PENTA) d'étudier rétrospectivement le devenir de ces enfants traités ou non précocement. Les données cliniques d'une dizaine de cohortes de pays européens ont été mises en commun. Les critères d'inclusion étaient: des enfants nés de mères séropositives entre septembre 1996 et décembre 2004, diagnostiqués infectés par le VIH avant l'âge de 3 mois de vie et toujours asymptomatiques à 3 mois: 210 enfants issus de treize cohortes ont répondu à ces critères. Parmi cette population, la proportion cumulée d'enfants mis sous traitement était de 23% avant l'âge de 1 mois, 59% avant 3 mois et 87% avant 1 an. Il existait des différences importantes de mise sous traitement selon les pays concernés. La population a ensuite été divisée en deux groupes, ceux traités avant l'âge de 3 mois (124 enfants) et ceux traités après 3 mois (84 enfants), afin de comparer leur évolution clinique. La comparaison des caractéristiques anténatales, néonatales et démographiques ne montrait pas de différence significative entre les 2 groupes. La survenue de 24 événements de type SIDA ou décès a été observée pendant la durée du suivi (durée médiane 58 mois). Les événements décrits étaient des encéphalites, pneumonies à pneumocystis, infections bactériennes récurrentes, retards de croissance, et infections à CMV. Le graphique montre la survenue de cas de SIDA/décès au cours du suivi dans ces deux groupes. Les enfants traités précocement (courbe du dessous) ont un risque de développer un SIDA ou de décéder 5 fois inférieur aux enfants traités plus tard

- Beckerman K.P., Morris A.B. and Stek A.: Mode of delivery and the risk of vertical transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1999;341:205-6; author reply 206-7.
- Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:506-10.
- Connor E.M., Sperling R.S., Gelber R., et al.: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.
- Coll O., Fiore S., Florida M., et al.: Pregnancy and HIV infection: A European consensus on management. *Aids* 2002; 16 Suppl 2:S1-18.
- Luzuriaga K., Bryson Y., Krogstad P., et al.: Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; 336:1343-9.
- Hainaut M., Peltier C.A., Gerard M., Marissens D., Zissis G. and Levy J.: Effectiveness of antiretroviral therapy initiated before the age of 2 months in infants vertically infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Pediatr* 2000;159:778-82.
- Ades A.E., N.M.L., Peckham C.S.: Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *European Collaborative Study. Lancet* 1993;337:253-60.
- Blanche S., Newell M.L., Mayaux M.J., et al.: Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* ,1997;14:442-50.
- Sharland M., Blanche S., Castelli G., Ramos J. and Gibb D.M.: PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med* 2004;5 Suppl 2:61-86.
- Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *AIDSinfo* 2003.
- Luzuriaga K., McManus M., Mofenson L., Britto P., Graham B. and Sullivan JL: A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med* 2004; 350:2471-80.
- Chiappini E., Galli L., Tovo P.A., et al.: Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *Aids* 2006; 20:207-15.
- Aboulker J.P., Babiker A., Chaix M.L., et al.: Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *Aids* 2004; 18:237-45.
- Van der Linden D., Hainaut M., Goetghebuer T., et al.: Effectiveness of early initiation of protease inhibitor-sparing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-1 vertically infected infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:359-61.
- Faye A., Le Chenadec J., Dollfus C., et al.: Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1692-8.
- McConnell M.S., Byers R.H., Frederick T., et al.: Trends in antiretroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989-2001. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:488-94.
- Violari A., Cotton M.F., Gibb DM, et al.: Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359:2233-44.
- Goetghebuer T., Haelterman E., Le Chenadec J., et al.: Effect of antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV infected infants. *AIDS* 2009; 23(5):597-604.
- Revised pediatric treatment guidelines. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:761.

(courbe du dessus). Cette différence est significative dès l'âge de 6 mois. En effet, la survenue des événements (SIDA ou décès) apparaît précocement chez les enfants du second groupe (comme cela s'observait dans l'histoire naturelle de la maladie, en l'absence de traitement). Le risque de développement de SIDA/décès était 5 fois plus important chez les enfants non traités que chez ceux chez qui le traitement était débuté précocement (hazard ratio 5,0 95%CI 2,0-12,6, $p=0,001$). Après ajustement pour les cohortes, ce risque restait significatif (hazard ratio 3,0 95%CI 1,2-7,9, $p=0,021$). Cette étude, la plus importante réalisée dans un pays industrialisé sur ce thème, vient donc confirmer les précédentes sur les bénéfices de l'initiation précoce du traitement antiretroviral chez le nouveau-né infecté.

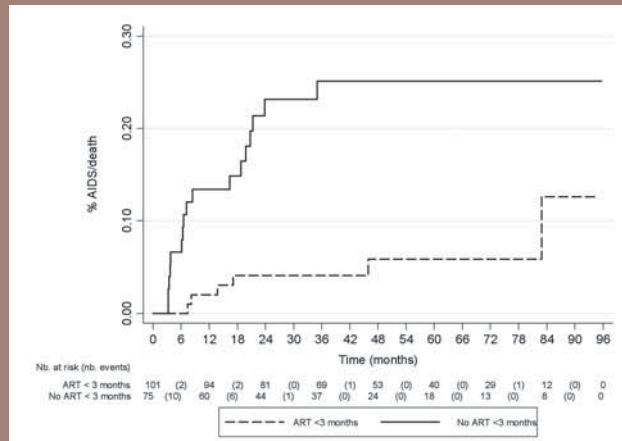
POUR UN TRAITEMENT PRÉCOCE

Suite à l'accumulation de ces données, les recommandations internationales ont été révisées en 2008 et sont toutes favorables à un traitement précoce du nouveau-né infecté¹⁹.

Pendant, en pratique, initier un traitement chez le nouveau-né n'est pas toujours facile. La prise de médicaments repose sur les parents, les formulations pédiatriques sont parfois difficiles à administrer, et la régularité absolue est nécessaire afin d'éviter le développement de résistance. Il est nécessaire d'apporter un soutien aux parents pour les aider à surmonter les difficultés liées au diagnostic et au traitement, en leur apportant une aide médicale, psychologique et sociale. Par ailleurs les efforts doivent être maintenus pour éviter la survenue d'une transmission verticale, en

Figure 1

○ Courbe de Kaplan Meier d'incidence cumulée de SIDA/décès en fonction de l'âge de début de traitement (n=210, 24 événements).



Goetghebuer et al, AIDS 2009

dépistant les femmes enceintes, et en utilisant les méthodes de prophylaxie qui se sont avérées très efficaces. Bien sûr, il existe des questions qui restent en suspens: la possibilité d'interrompre le traitement pendant l'enfance, le type de traitement à administrer (combinaison d'ARV comprenant des inhibiteurs de la transcriptase reverse ou de la protéase), la toxicité médicamenteuse à long terme. Celles-ci feront l'objet d'études ultérieures. ●

Behandeling van baby's besmet met hiv

○ Sinds de lancering van de antiretrovirale multitherapieën in 1996, zijn de morbiditeit en de mortaliteit bij hiv-patiënten aanzienlijk gedaald, net als de verticale overdracht van hiv. Dankzij hiv-screening via de PCR-test tijdens de eerste levensmaanden kan de infectie vroeg opgespoord worden bij baby's. In één op de vier gevallen kan de infectie snel verergeren en nog voor het eerste levensjaar tot aids en tot de dood leiden, of een trager verloop kennen, met in 40% een ontwikkeling naar aids op zes jaar. Verschillende centra in de geïndustrialiseerde landen hebben beslist om een behandeling te starten bij alle besmette baby's zodra de infectie gediagnosticeerd werd. Andere wachtten liever tot het aantal CD4-lymfocyten gedaald was of de eerste symptomen verschenen alvorens te beginnen met een antiretrovirale behandeling, zoals de guidelines aanbevelen.

Voordelen van een vroegtijdige behandeling

Verschillende studies hebben de immunologische en klinische voordelen aangetoond van een vroegtijdige behandeling. Zo bleek uit een Zuid-Afrikaanse, gerandomiseerde studie dat het sterfterisico met 75% daalde als de behandeling gestart was voor de leeftijd van drie maanden, in vergelijking met baby's die pas behandeld werden als ze symptomen kregen of als hun CD4-gehalte gedaald was onder de 20%. Een Europese retrospectieve studie heeft bewezen dat het aids-/sterfterisico vijf keer lager lag bij kinderen die voor hun derde levensmaand een behandeling kregen, dan bij kinderen die pas later werden behandeld. Op basis van een samenvoeging van al die gegevens werden de internationale aanbevelingen in 2008 herzien. Ze pleiten nu allemaal voor een vroegtijdige behandeling van besmette baby's.

○ Une étude rétrospective européenne a démontré un risque de développement de SIDA/décès 5 fois moindre chez les enfants chez qui le traitement était débuté avant l'âge de 3 mois, par rapport aux enfants dont le traitement était débuté plus tard.



© iStockphoto