

74e JOURNEE FRANCAISE DE MEDECINE - 4 MAI 2012

Grossesse chez la femme infectée par le VIH en 2012

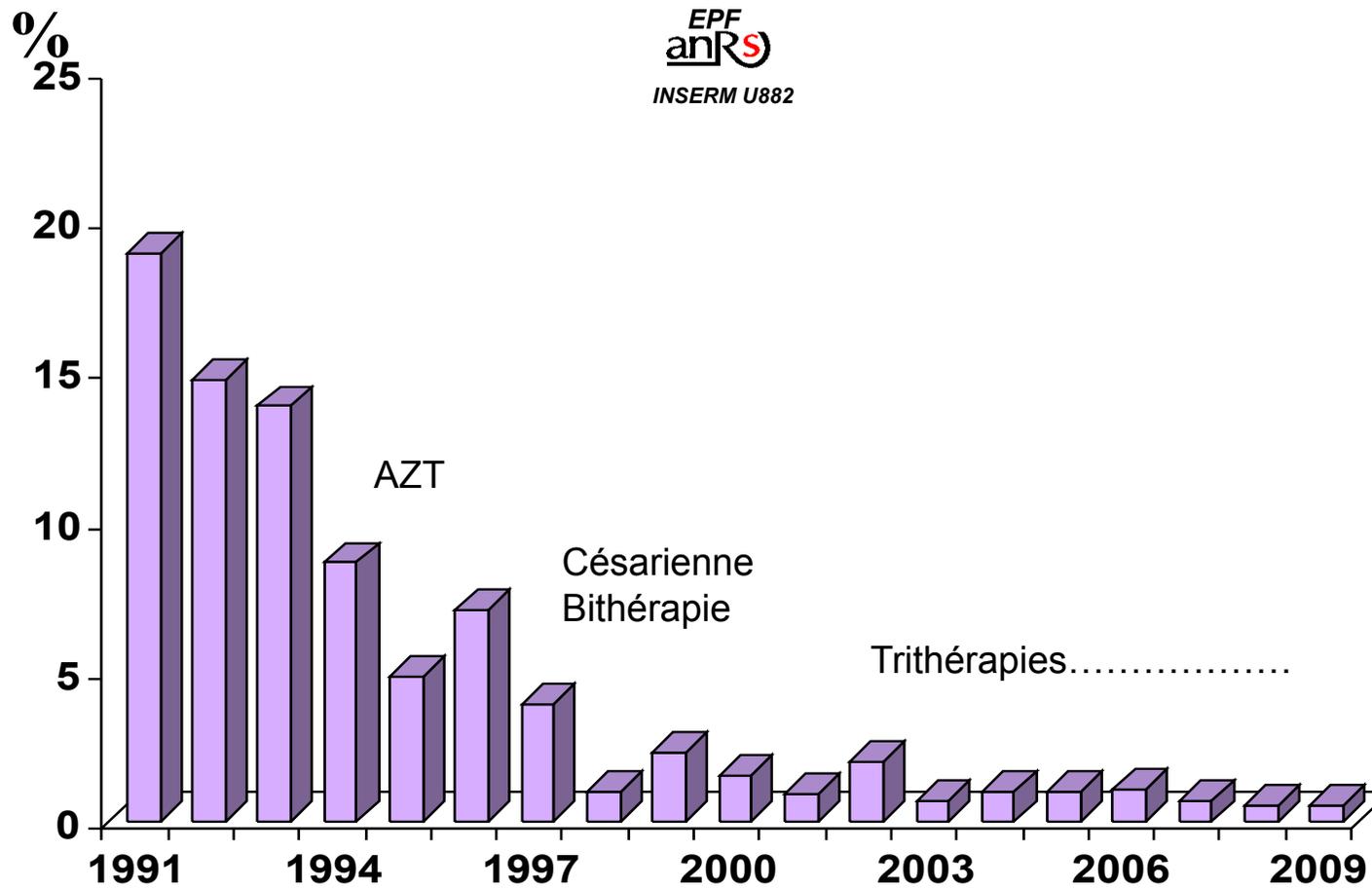
Pr Laurent Mandelbrot
Service de Gynécologie-Obstétrique, Pôle Femme/Enfant
Hôpital Louis Mourier, Colombes
Université Paris 7 - Diderot



Evolution du discours médical

- **Avant 1990 : Grossesse interdite, tabou**
- **1994 AZT : Prévention de transmission mère-enfant**
- **1996-1999 Trithérapies : VIH affection chronique**
- **2001 : Fécondation in vitro**

Taux de transmission mère-enfant du VIH de type 1



Traitement d'une femme enceinte VIH +

Consultation
préconceptionnelle

séropositivité connue

dépistage prénatal

traitée

non traitée

Antirétroviraux

charge virale indétectable

Buts du traitement antirétroviral



Santé de la femme :

- **CD4 < 500**

**Prévention de la transmission
mère-enfant (PTME) :**

- **toujours**

Antirétroviraux et grossesse : quels choix ?

- Quand débiter ?
- Quoi utiliser ?
- Faut-il arrêter après l'accouchement ?



QUAND DEBUTER LE TRAITEMENT ?

(Reco Rapport Yéni 2010)

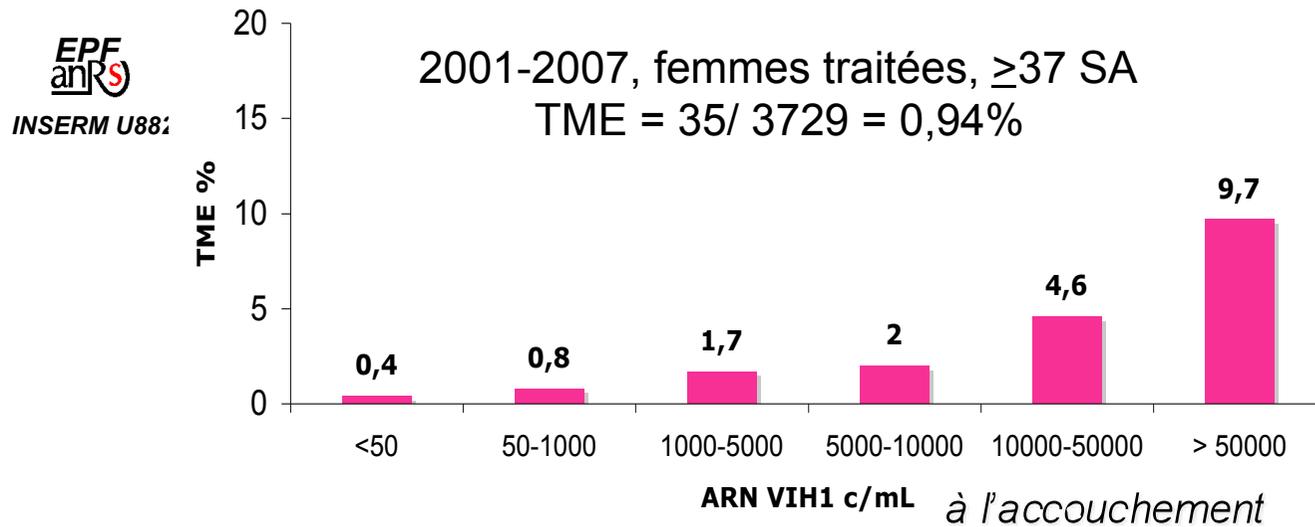
- Traitement pour la femme si besoin (CD4) dès le 1^e trimestre
- Prévention de la TME au plus tard à la fin du 2^e trimestre (26 SA)
- Débuter avant si :
 - CV élevée
 - risque accru d'accouchement prématuré

Transmission du VIH en selon début de traitement et charge virale à l'accouchement tous termes inclus

Moment de début de la HAART

Taux de TME	Avant conception %	1e trimestre %	2e trimestre %	3e trimestre %	
Global	0,5 (8/1684) (95% CI:0.2-0.8)	0,6 (2/333)	1,2 (17/1395)	2,6 (18/684)	P< 0.01
CV <50 c/ml	0 (0/1090) (95% CI:0.0-0.3)	0 (0/206)	0,5 (4/768)	0,8 (2/260)	P=0.05

Charge virale : le facteur principal de transmission mère-enfant



Causes d'échec de la PTME chez les femmes suivies et traitées :

- Défaut d'observance
- Traitement court : prise en charge tardive, accouchement prématuré
- Réponse lente au traitement



Rapport Yeni 2010 - Chapitre 8. Procréation

Choix des ART chez la femme enceinte

- 2 INTI + IP/r sauf exceptions
- Premier choix : AZT+3TC+IP/r ayant le plus de recul (lopi, saqui)
- Alternatives
 - NRTI : tenofovir ou abacavir
 - IP : indi/r, darunavir/r, atazanavir/r
 - NNRTI : NVP
 - Inhibiteur de fusion : enfuvirtide
- Contre-indications : EFV au 1e trimestre, initiation NVP
- Poursuivre un traitement efficace et bien toléré chez une femme traitée avant sa grossesse, discuter changement ou maintien avec pharmacovigilance

Antiretroviraux disponibles en 2012

Inhibiteurs nucléosidiques de RT

Zidovudine - AZT (Retrovir)
Lamivudine - 3TC (Epivir)
Didanosine - DDI (Videx)
Abacavir - ABC (Ziagen)
Tenofovir (Viread)
Emtricitabine - FTC (Emtriva)

Inhibiteurs non-nuc de RT (NNRTI)

Nevirapine (Viramune)
Efavirenz (Sustiva)
Etravirine (Intelence)
Ralpivirine (Edurant)

Inhibiteurs d'entrée

Enfuvirtide (Fuzeon) – Inhibiteur de Fusion
Maraviroc (Celsentri)– Inhibiteur de CCR5

Anti-intégrase

Raltegravir (Isentress)

Antiprotéases

Lopinavir/ritonavir (Kaletra)
Indinavir (Crixivan)
Ritonavir (Norvir)
Saquinavir (Invirase)
Atazanavir (Reyataz)
Darunavir (Prezista)
Fosamprenavir (Telzir)
Tipranavir (Aptivus)

Combinaisons fixes

AZT/3TC (Combivir)
ABC/3TC (Kivexa)
Tenofovir/FTC (Truvada)
AZT/3TC/ABC (Trizivir)
Sustiva/Truvada (Atripla)
Tenofovir/FTC/rilpivirine/(Eviplera)

Risques connus des antirétroviraux

Pour le fœtus / enfant

- malformations (efavirenz)
- toxicité hémato (anémie ++) (AZT)
- cytopathies mitochondriales (AZT-3TC)
- Inhibition enzymatique surrénale (LPV/RTV)
- hyperbilirubinémie néonatale (ATV/RTV)
- diminution de la croissance à 1 an (TDF)
- prématurité (IP/RTV)

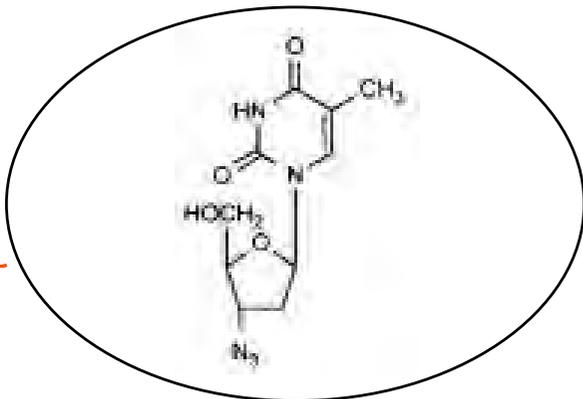
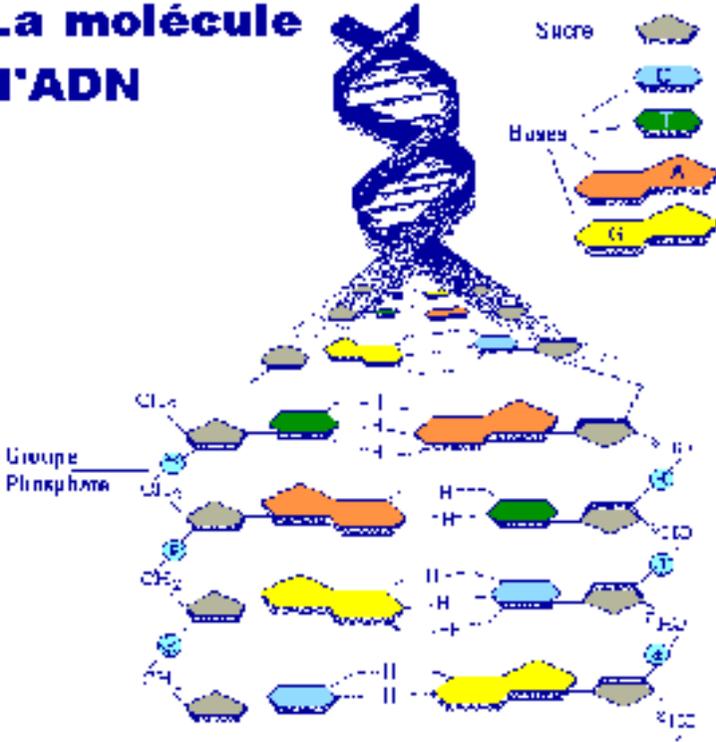
Long terme ??

- Pb osseux, rénaux ?
- Cancers ?
- Vieillessement ?
- Autisme ?

Pour la mère : toutes les toxicités / adulte

Interaction de l'AZT avec l'ADN foetal

La molécule d'ADN



3'-azido-3'-deoxy-thymidine (AZT)

Questions pharmacologiques

- Changements de PK/PD pendant la grossesse : diminution d'efficacité ?
- Passage des ARV dans le tractus génital : rôle dans la prévention ?
- Transfert placentaire : bénéfices et risques pour le foetus ?

Surveillance du traitement

- Interdisciplinaire ++
- Tolérance, observance
- Suivi obstétrical
- Biologie : Efficacité et tolérance (Charge virale, NFS, ALAT, glycémie)

	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Traitement efficace, bien toléré	CD4/CV* bilan suivi + tolérance** glycémie à jeun	CD4/CV bilan suivi + tolérance ** Glycémie post-charge [£] à 24 SA	Mensuel : CD4/CV/ bilan suivi + tolérance **
Traitement débuté ou modifié en cours de grossesse	Bilan pré-thérapeutique comportant bilan suivi + tolérance** glycémie à jeun Génotypage de résistance avant début de traitement	Mensuel : CD4/CV bilan suivi + tolérance ** Glycémie post-charge [£] à 24 SA	Mensuel : CD4/CV/ bilan suivi + tolérance ** Dosage IP [£]

Essai PRIMEVA - ANRS 135
Prévention de la transmission mère-enfant sans
analogue nucléosidique en pré-partum

Roland Tubiana, L Mandelbrot, S Blanche, J Warszawski, CROI 2011

Problématique :

Peut-on prévenir la transmission mère-enfant du VIH par lopinavir/r en monothérapie sans analogues nucléosidiques ?

- en obtenant un contrôle équivalent de la charge virale
- en diminuant les effets secondaires

PRIMEVA-ANRS 135

CD4 > 350 et CV < 30 000 c/ml

26 SA : début du traitement (en ouvert)

Lopi/r 2cp x2

Lopi/r + AZT/3TC

36 SA : si CV > 200 c/ml -> changement de traitement

AZT Perf /accouchement
AZT chez le N-né

Charge virale à l'accouchement : analyse en intention de traiter (ITT)

	LPV/r (N=69)			LPV/r+AZT+3TC (N=36)			p
	N	%	IC95%	N	%	IC95%	
HIV1 RNA à l'accouchement (copies/mL)							
< 200	63	91.3	82.0-96.7	35	97.2	85.5-99.9	0.41
< 50	55	79.7	63.3-88.4	35	97.2	85.5-99.9	0.01

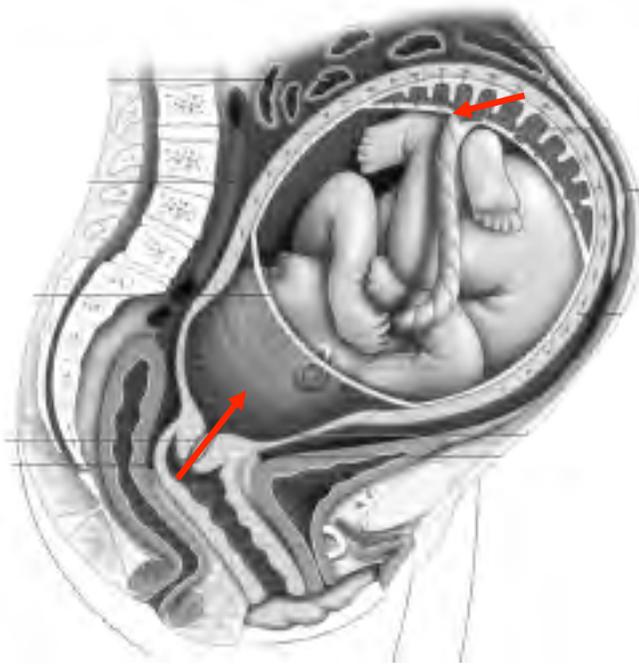
PRIMEVA : discussion

- Quel est l'objectif de CV pour la PTME ?
 - < 50 cp/mL ?
 - < 200 cp/mL (Primeva) ?
 - < 400 cp/mL pour voie basse (Yéni 2010) ?
 - < 1000 cp/mL (US guidelines)
- Mono-IP = option possible pour des patientes à « bas risque »
 - Pas de différence de TME selon CV <200 ou <50 dans les cohortes
 - 100% CV indétectable à l'accouchement quand CV initiale < 3000 c/mLIntérêt de mieux choisir les patientes éligibles et/ou débiter plus tôt ?

Vers de nouvelles stratégies de PTME sans analogue nucléosidique ?



Facteurs obstétricaux en 2012



- **Césarienne**
- **Rupture prématurée des membranes**
- **Accouchement prématuré**
- **Amniocentèse**

-> Faut-il gérer le déclenchement et le travail différemment chez une femme VIH + traitée avec CV indétectable ?

***Pas de relation entre TME et facteurs obstétricaux
chez les femmes traitées à CV<500 accouchant à terme
étude KT transmissions résiduelles (Tubiana et al CID 2010)***

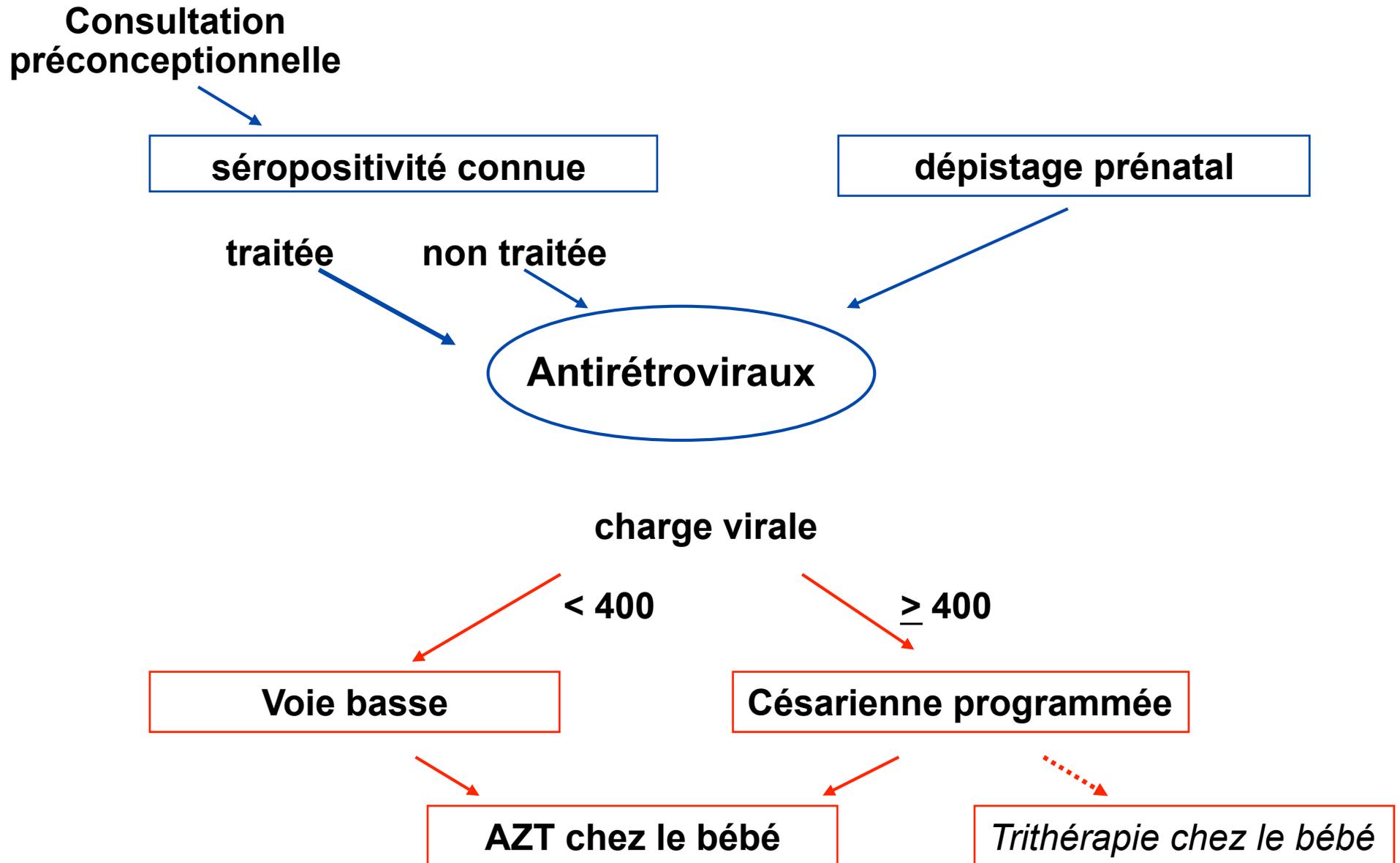
Table 1. Comparison of Maternal and Obstetrical Characteristics between Case Patients (for Whom There Was Transmission of Human Immunodeficiency Virus) and Control Subjects (for Whom No Transmission Occurred)

Characteristic	Case patients	Control subjects	P ^a
Premature rupture of membranes			
Yes	1 (5.9)	5 (8.9)	.52
No	16 (94.1)	51 (91.1)	
Mode of delivery			
Elective Cesarean delivery	9 (47.4)	29 (48.3)	.77
Emergency	3 (15.8)	6 (10.0)	
Vaginal	7 (36.8)	25 (41.7)	
Instrumental delivery			
Yes	1 (5.9)	7 (11.9)	.51
No	16 (94.1)	52 (88.1)	

EPF
anRS
INSERM U882

- Moment de transmission : in utero 37%, intrapartum 63%
- Seul facteur de risque de transmission : charge virale mal contrôlée pendant la grossesse (à 14, 28 et 32 SA)

Traitement d'une femme enceinte VIH +

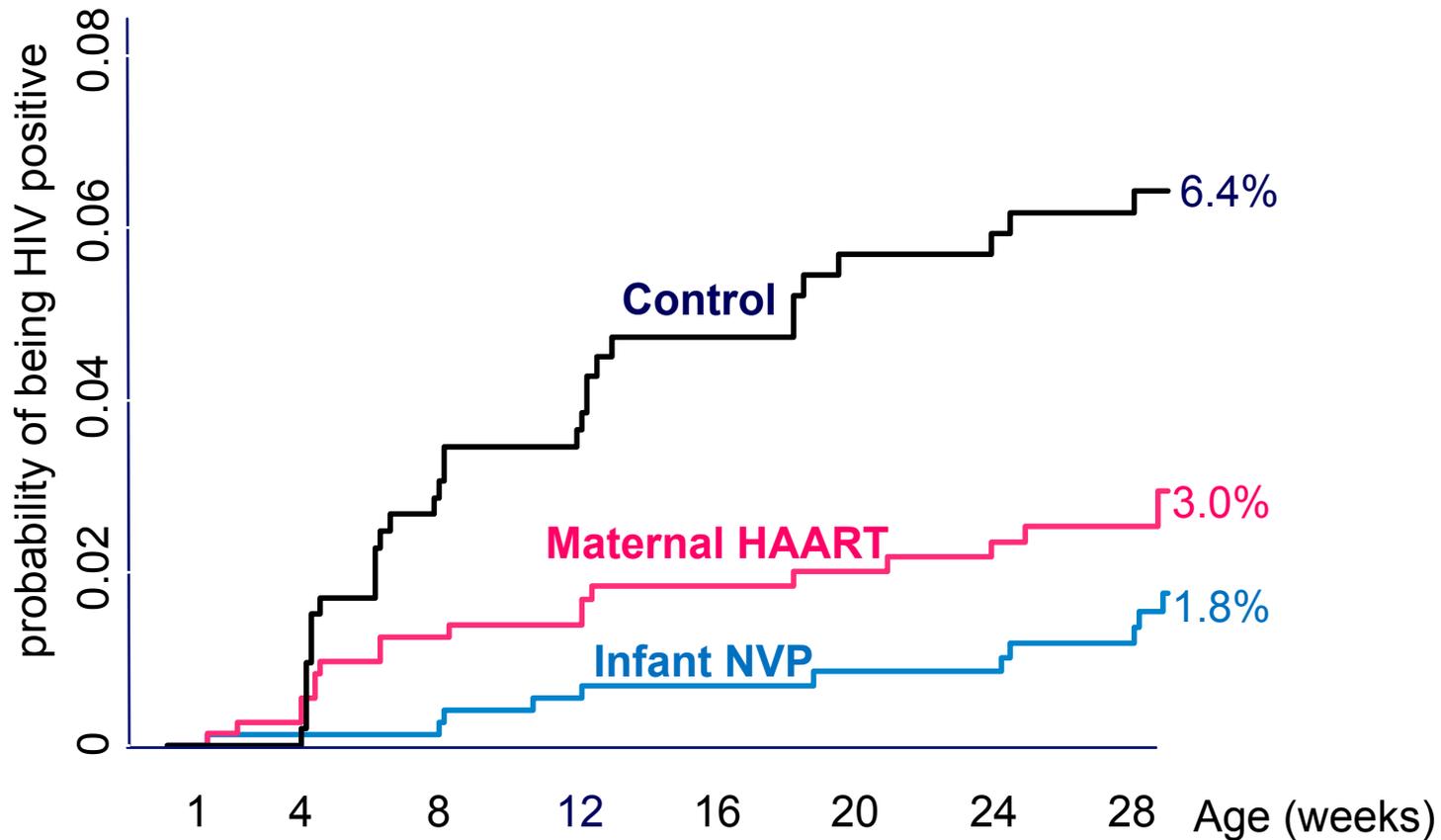


Faut-il arrêter les ARV après l'accouchement ?

- Si les CD4 initiaux sont > 500 on peut arrêter sans risque spécifique pour la femme
- La réponse virologique aux ARV débutés pendant la grossesse n'est pas diminuée par une prise de traitement à la grossesse précédente

N=911 femmes traitées HAART, 2005-2008 (*Briand et al JAIDS 2011*)
- Tenir compte du contexte sexuel et du choix de la femme
- *NB. Ne jamais négliger la période des suites de couches !*

Allaitement + antirétroviraux chez la mère ou chez l'enfant



BAN study. Chasela et al. NEJM 2010

Désir de grossesse et VIH

Préparation de la grossesse (préconceptionnelle)

Modalités de procréation :

- **AMP, auto-insémination, procréation naturelle**

Scénarios :

- **Femme VIH+ / Homme VIH -**
- **Homme VIH+ / femme VIH -**
- **Les deux VIH +**



Perspectives d'avenir de la PTME

transmissions résiduelles ?

- Plus de molécules
- Traiter plus tôt

toxicités pour la mère et l'enfant ?

- Minimum d'ARV pour CV<50
- Pas de perf d'AZT si CV < 50
- Prophylaxie néonatale raccourcie



Conclusion

□ Dépistage

- information, prévention, secret partagé

□ Grossesse à risque, suivi pluridisciplinaire

- information des bénéfices/risques du Tt
- suivi renforcé, observance
- poursuite du suivi mère et enfant après accouchement

□ Poursuite de la recherche

- tolérance des ARV : médicaments plus récents, long terme
- Vers une PTME sans nucléosides ?

EPF - Enquête Périnatale Française

INSERM Equipe VIH/IST CESP 1018 Inserm (ex-U822)

cohorte mère-enfant

Josiane Warszawski

Jean-Paul Téglas

Jérôme Le Chenadec

Roland Tubiana

Christine Rouzioux

Stéphane Blanche

Laurent Mandelbrot

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

