

PRISE EN CHARGE  
MÉDICALE DES PERSONNES  
VIVANT AVEC LE VIH  
RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
**RAPPORT 2013**  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

**Désir d'enfant et grossesse**

Laurent Mandelbrot et le groupe d'experts - Septembre 2013



Procréation et prise en charge de la  
grossesse et VIH

Journée régionale d'actualisation

CH Tourcoing

Dr Y Hammou JdF

# LE VIH :une infection qui concerne la mère et l'enfant

Beaucoup de progrès ont été accomplis pour la TME

L'association grossesse et VIH est d'une extrême gravité.

C'est le mode pratiquement exclusif de contamination de l'enfant.

La transmission du VIH1 : 15 à 20% en absence ARV

La prévention de la transmission materno -foetale (PTMF) :

progrès considérables depuis 1994.

1 à 0.56 % grâce aux ARV

Il est nécessaire de mettre en place une organisation des soins à tous les stades de la prise en charge de ces grossesses à risque.

Avis multidisciplinaire ++++ cohérent et individualisé avec équipes habituées à cette prise en charge

# le VIH : une infection qui concerne à la fois la mère et l'enfant

## Indications de traitement :

- prévention de la transmission mère-enfant  
→ toujours
- pour la femme < 500 CD4
- pour la procréation naturelle
- dès que possible et à vie ?

# Désir d'enfants : recommandations

- ▶ adresser en consultation périconceptionnelle les femmes en âge de procréer ayant un désir de grossesse afin d'anticiper une PEC adaptée
- ▶ les possibilités de procréation naturelle
- ▶ Soit Autoinsimination
- ▶ Soit AMP pour évaluer le fertilité et dans le cas où l'homme est séro+ et s'il ne souhaite pas avoir recours à la procréation naturelle
- ▶ Evaluer la situation médicale du VIH : cliniques virologiques et immunologiques
- ▶ Traitement antirétroviral et historique
- ▶ La relation du couple , la connaissance de la séro+ par le conjoint et son statut sérologique

# Procréation naturelle

- ▶ **A évolué grâce aux ARV**
- ▶ Les données récentes sur les risques de transmission
- ▶ Dépend si utilisation des préservatifs au sein du couple
- ▶ Un membre infecté par le VIH
- ▶ Alternative à l'AMP
- ▶ Les risques qu'elle soit utilisée par des couples mal informés

# Procréation naturelle: conditions

- ▶ Peut être envisagée:
- ▶ Si traitement ARV au long cours avec bonne observance et CV indétectable depuis 6 mois chez le séropositif
- ▶ **Conditions locales** :absence d'infection d'inflammation et plaie génitale chez les 2 partenaires
- ▶ **Conditions de fertilité**: interrogatoire ,repérage de l'ovulation tests biochimiques ,échographie spermogramme ,
- ▶ Si antécédent d'infertilité ,d'infection pelvienne ou âge > 35 ans→ PMA

# Données épidémiologiques sur la transmission sexuelle et la procréation:

- ▶ absence de transmission virale au sein des couples ayant eu de rapports sans préservatifs dans des conditions précises

- ▶ Méta analyse :

sur 2848 personnes-années de suivi sans utilisation ou utilisation inconstante → aucun cas de transmission si personne traité et CV < 400 copies /l avec un risque estimé à 1/10000 par an

- ▶ **Données virologiques:**

Dans le liquide séminal ARN-VIH est pos chez 90% des hommes non traités sous forme ADN pro viral (intégré à l'ADN cellulaire)

Dans Le sperme ARN virale est sous forme de particules libres

Pas de corrélation entre la CV plasmatique et CV spermatique

# AMP : les indications

## ► Objectifs :

- 1° Répondre à la demande des couples dans le respect des bonnes pratiques cliniques et biologiques
- 2° En utilisant les compétences des équipes ; réduire les risques de contamination et prise en charge des hypofertilités

## ► Indications :

1° Liées au VIH ,VHC et les coïnfections :

couples séro différents : H infecté/F non infectée : AMP moyen le plus fiable

F infectée /H non infecté : Auto insémination puis AMP

Couples séro concordants possibilité de conception naturelle si CV négative

2° hypofertilité masculine et féminine : bilan puis orientation vers les centres d'AMP

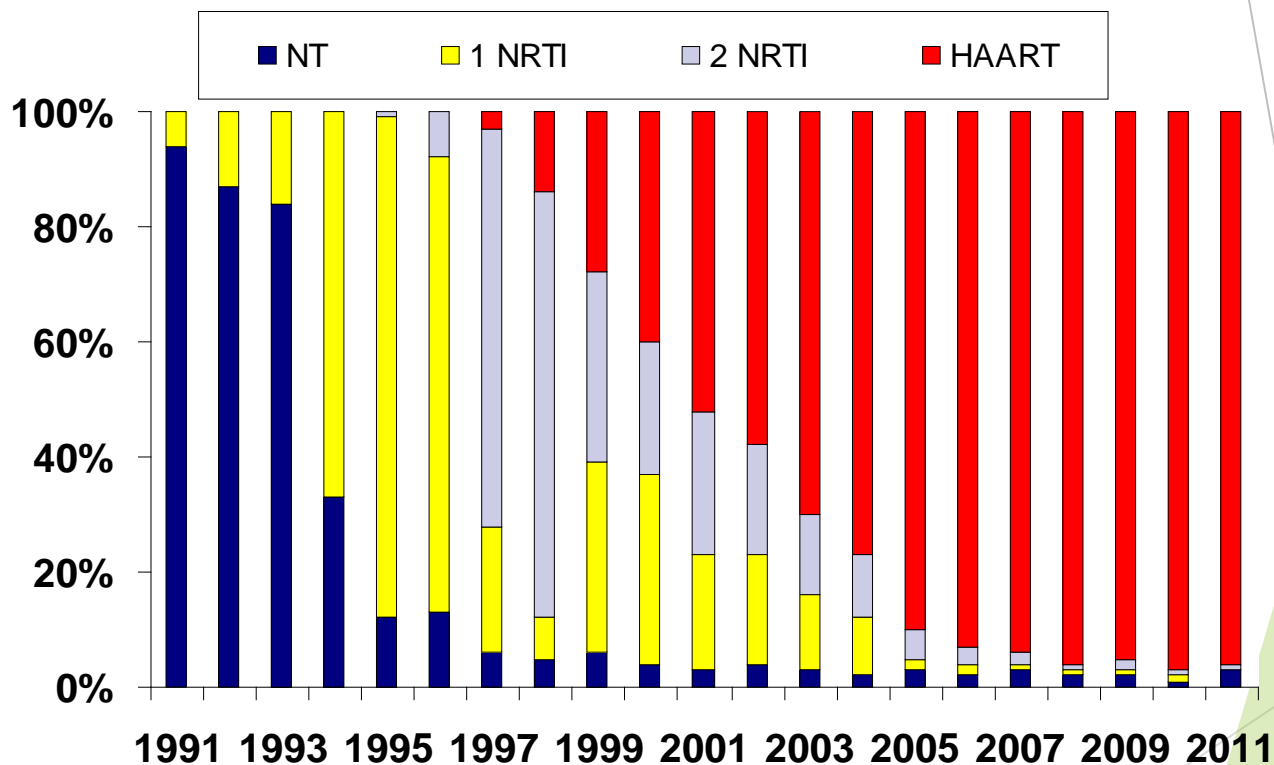


# Femmes enceintes VIH+: grandes tendances en France (EPF 2011)

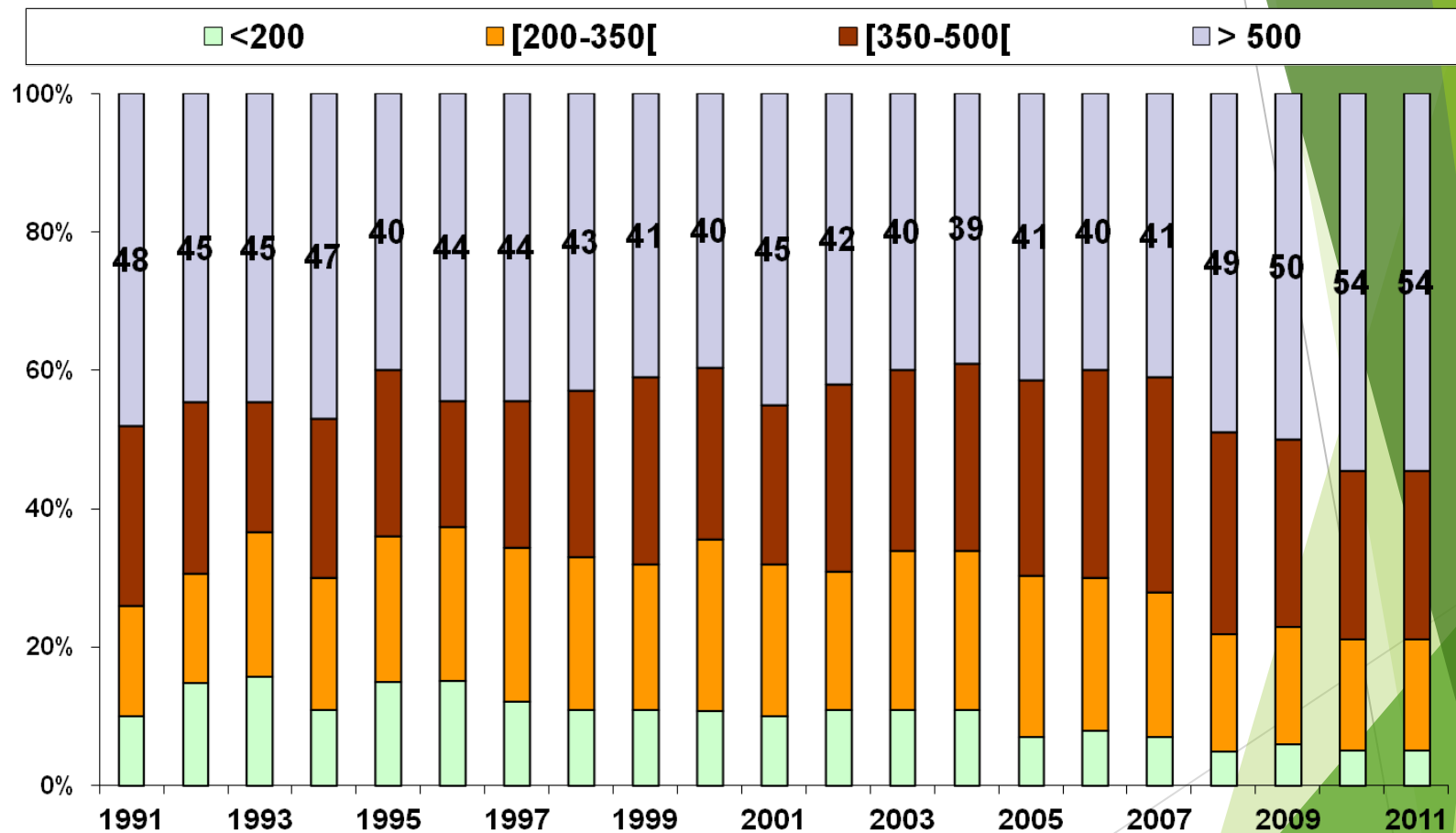
1500 grossesses/an  $\approx$  2/1000

- ▶ VIH connu avant grossesse 85%
- ▶ Traitées avant grossesse 60%
- ▶ Trithérapies 98%
- ▶ CD4 > 200/mm<sup>3</sup> : 95%
- ▶ Charge virale < 400 cp /ml 97%  
    < 50 cp /ml 80%

# Antirétroviraux pendant la grossesse, 1991-2011 (dernière séquence)



# NOMBRE DE CD4 proche de l'accouchement



# Dépistage VIH et procréation

- En préconception
- Systématiquement au premier trimestre de grossesse
- Proposer aux futurs pères ou partenaires des femmes enceintes
- Proposer un contrôle au 6ème mois de grossesse ciblé si situation à risque (partenaire VIH, partenaires multiples...)
- Test rapide quand VIH inconnu à l'arrivée en salle de travail

# Influence du VIH sur la grossesse

- Il n'existe pas d'embryopathie ou de foetopathie liée au VIH. Le risque principal est celui de la transmission foetale.
- Les complications du post-partum sont plus importantes notamment en cas de césarienne)

# Influence de la grossesse sur le VIH

- ▶ La grossesse n'est pas un facteur aggravant de la maladie.

1- Situations où la grossesse est déconseillée:

Maladie aiguë en cours ou infection opportuniste non traitée

- Echec virologique sans perspective à court terme d'obtenir une charge virale indétectable
- Multi résistance et/ou intolérance sévère aux traitements disponibles
- Conditions psychologique ou sociales dangereuses (grande précarité, toxicomanie..)

# VIH et grossesse : questions posées

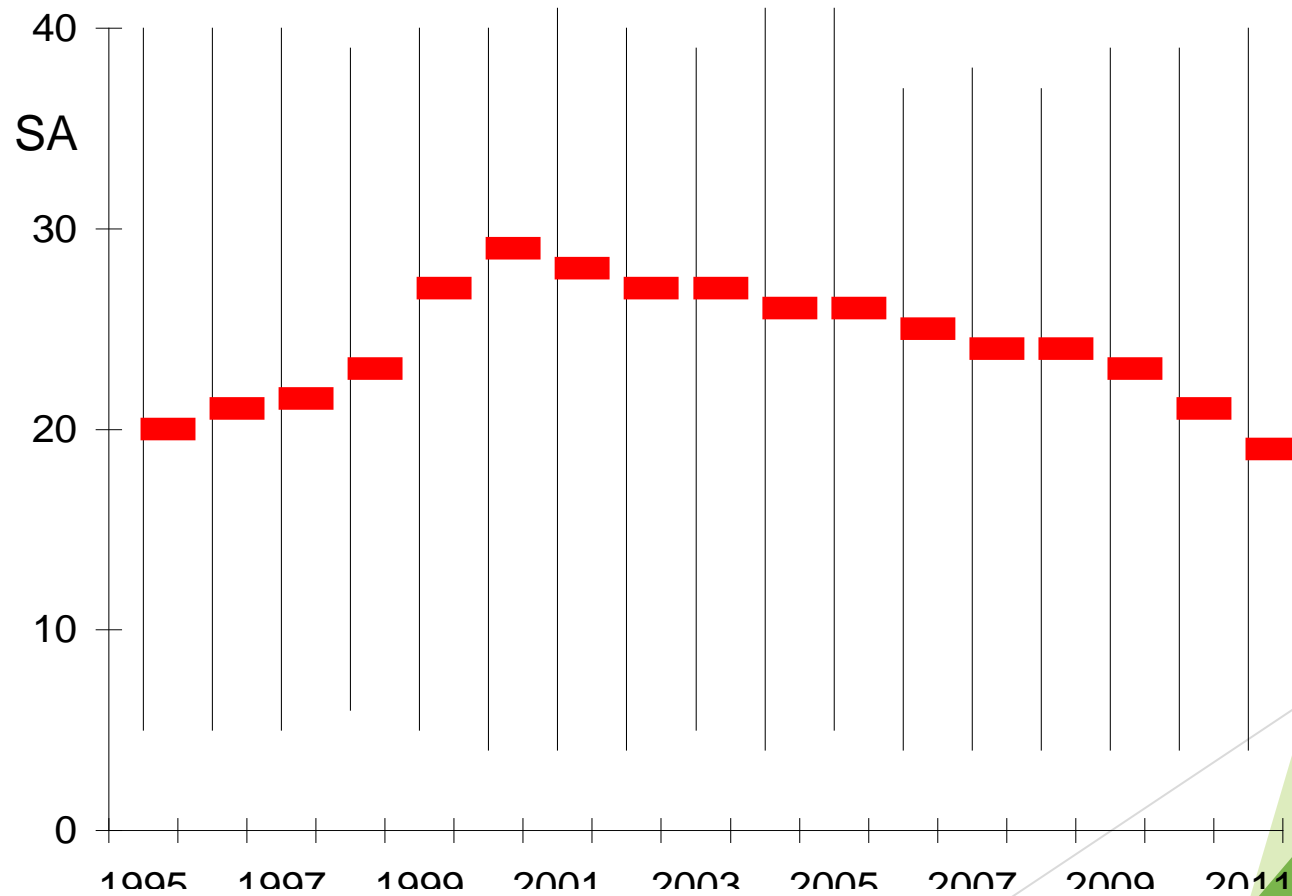
- ▶ Quand débiter ?
- ▶ Quels ARV ?
- ▶ Prise en charge obstétricale : césarienne, perfusion AZT à l'accouchement
- ▶ Renforcement de prophylaxie du Nné
- ▶ Allaitement

# QUAND DEBUTER LE TRAITEMENT ?

- ▶ Le plus tôt possible en tenant compte :
  - ▶ L'indication pour la femme (CD4)
  - ▶ Charge virale
  - ▶ Risque d'accouchement prématuré
- ▶ Prévention TME à partir de 14 SA, débuter au plus tard à la fin du 2e trimestre (26 SA)



# Terme médian à l'initiation d'ARV chez les femmes non traités avant grossesse



# Choix des antirétroviraux chez la femme enceinte vivant avec le VIH

- 1) Femme pas encore traitée
- 2) Grossesse débutée sous traitement ARV
- 3) Prise en charge tardive
- 4) Situations particulières

# Antiretroviraux utilisés en 2013

## Inhibiteurs nucléosidiques de RT

Zidovudine AZT (Retrovir)  
Lamivudine 3TC (Epivir)      AZT+3TC (Combivir)  
Abacavir ABC (Ziagen)      ABC+3TC (Kivexa)  
Tenofovir TDF (Viread)  
Emtricitabine FTC (Emtriva) TDF+FTC (Truvada)

## 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

## Antiprotéases

Lopinavir/ritonavir (Kaletra)  
Atazanavir (Reyataz)  
Darunavir (Prezista)  
  
Ritonavir (Norvir) : en “boost”

## Anti-intégrase

Raltegravir (Isentress)  
Dolutégravir  
Elitégravir

## Combinaisons fixes

Sustiva/Truvada (Atripla)  
Tenofovir/FTC/rilpivirine/(Eviplera)

# Femme enceinte VIH+ pas encore traitée

2 NUC		
Zidovudine + Lamivudine <b>Traitement classique</b> <b>Recul considérable</b> <b>Toxicité mitochondriale</b>	Ténofovir + Emtricitabine <b>Privilégiée hors grossesse</b> <b>Moins tox mitochondrie</b> <b>Long terme mal étudié</b>	Abacavir + Lamivudine  <b>Recherche HLA-B*5701 avant</b> <b>Long terme mal étudié</b>
+ 1 IP « boosté » par ritonavir		
Lopinavir  <b>Expérience et recul</b>	Atazanavir  <b>Envisagée dans l'AMM</b>	Darunavir  <b>Tolérance hors grossesse</b>

- Alternative : 2INTI + efavirenz à partir du 2e trimestre (peu de données)

- Contre-indications :

  - ▶ efavirenz au premier trimestre (téatogénicité, données récentes)

  - ▶ Initiation de nevirapine pendant la grossesse (risque hépatique)

- Données insuffisantes pour les autres molécules

# Grossesse débutée sous traitement antirétroviral

- Discussion préconceptionnelle souhaitable ++
- Adapter traitement si inefficace ou mal toléré
- Si Efavirenz : changer le plus tôt possible (avant 12 SA)
- Si antirétroviral pour lequel il n'y a pas de données grossesse (raltegravir, etravirine, maraviroc, rilpivirine, combinaison tenofovir/FTC/rilpivirine):
  - ▶ Changer si possible pour un médicament de premier choix chez la femme enceinte
  - ▶ Poursuivre si besoin : ATCD de résistances ou d'intolérances avec les autres options, interactions médicamenteuses, nombre et taille des comprimés, etc

# Prise en charge tardive

: Plusieurs situations

- ▶ Femme se sachant VIH+ mais non suivie ou ne prenant pas d'ARV
- ▶ Dépistage VIH tardif au 3e trimestre de la grossesse
- ▶ Dépistage en catastrophe à l'accouchement par test rapide (TROD)

## Traitement maternel

- **2 NUC + 1 IP/ritonavir**
- **Rajout enfuvirtide SC ou raltégravir : si accouchement probable dans un délai court et/ou charge virale élevée**

## Accouchement

Prophylaxie néonatale renforcée

- **AZT+3TC+NVP**

## Situations particulières

### VIH-2

- ❑ **ARN-VIH2 indétectable et CD4>500 : monothérapie fin de grossesse**
- ❑ **ARN-VIH2 détectable ou CD4<500 : trithérapie 2NUC+IP/r**

### VIH-1+ avec charge virale spontanément basse

- ❑ **Femme non traitée avec CD4 > 350 et CV < 4 Log**
- ❑ **Traitement allégé envisageable**
- ❑ **Monothérapie lopinavir/r (PRIMEVA/ANRS 135, Tubiana et al. CID 2013)**
- ❑ **Passage en trithérapie si CV > 400 c/ml à 8 semaines de traitement**

### Co-infection VHB

- ❑ **Utiliser tenofovir/FTC**

### Déficit immunitaire profond

- ❑ **CD4<100 risque infections opportunistes et IRIS**
- ❑ **Discuter l'interruption médicale de grossesse avec la femme**

# Risques connus des antirétroviraux

## Chez le foetus

- ▶ malformations (efavirenz, AZT)
- ▶ toxicité hémato (anémie ++) (AZT)
- ▶ cytopathies mitochondriales (AZT-3TC)

## Chez le nouveau-né

- Inhibition enzymatique surrénale (lopi/r)

## Chez la mère

- toutes les toxicités / adulte

## Pour la grossesse

- Pré maturité (IP/r)

## Long terme ??

- Pb osseux, rénaux (TDF) ?
- Cancers ?
- Vieillessement ?
- Autisme ?



# ARV et grossesse : le paradoxe

- ▶ On recommande des médicaments pour lesquels on connaît des toxicités
- ▶ On manque de recul sur les médicaments plus récents
- ▶ Recherches sur d'autres stratégies (sans nucléoside ?)



# Transmission materno foetale



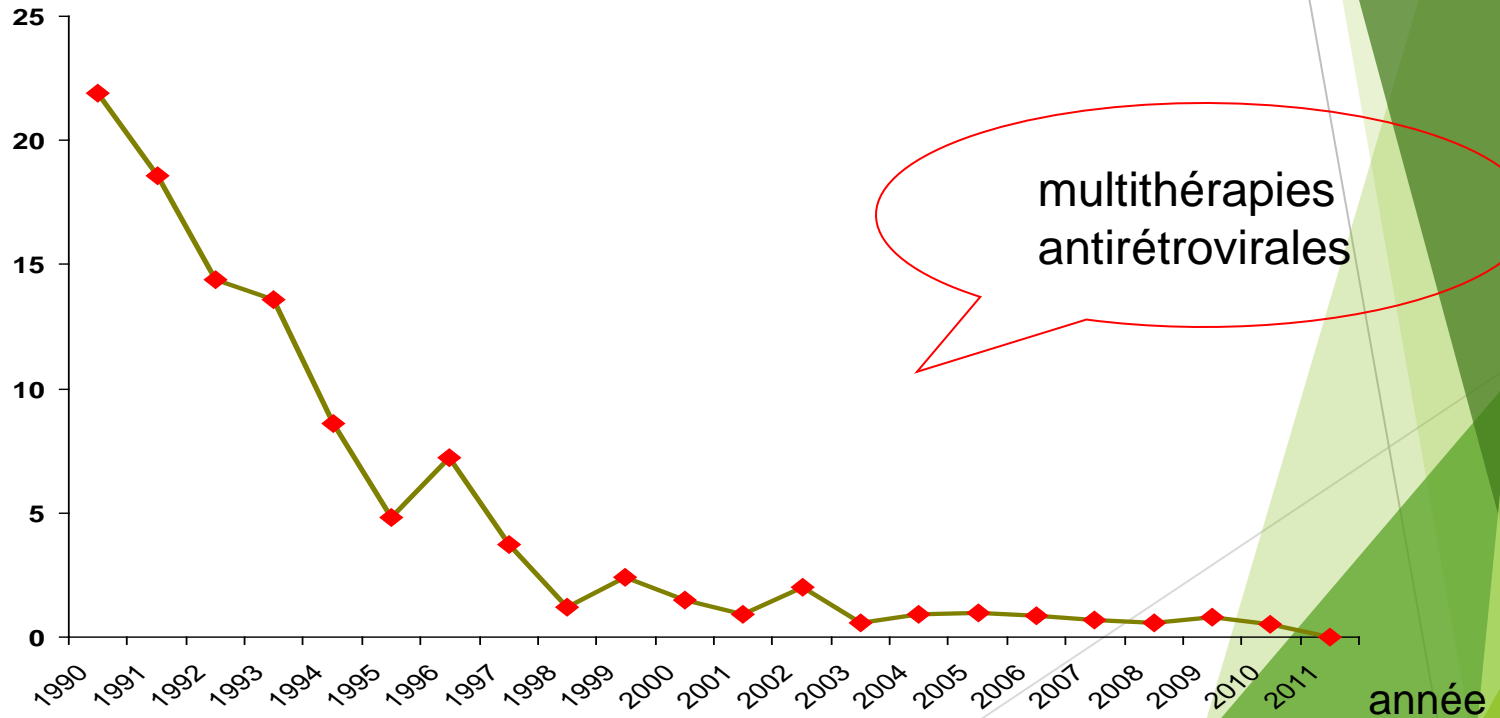
- ▶ 2/3 enfants contaminés le jour de l'accouchement
- ▶ 33% les deux derniers mois de grossesse
- ▶ Entre 1997 et 2004: 2 à 77% des femmes sous multi thérapies
- ▶ En 2011 plus de 98% sont sous multi thérapies
- ▶ TME: 15-20% à 0,56% en 2011 voir 0%
- ▶ Facteur résiduel : charge virale au moment de l'accouchement

0,5% si CV < 400

7,6% si CV > 10 000

# Transmission mère-enfant du VIH-1

Enfants VIH+  
%

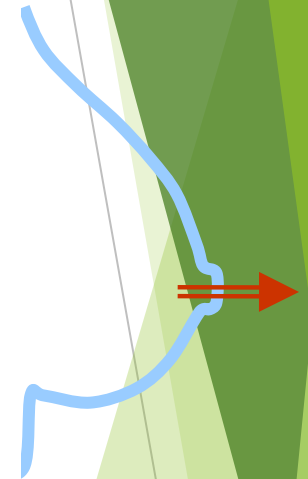
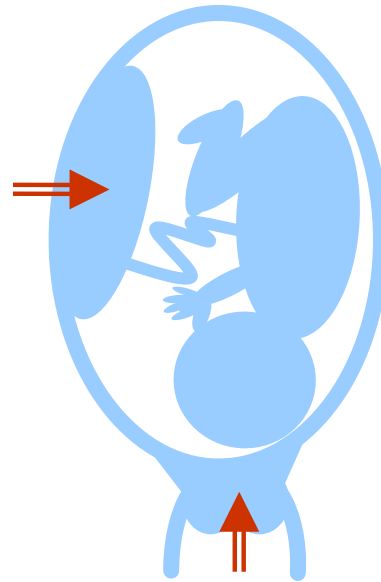


# Moments et mécanismes de la TME

In utero

Per-partum

Allaitement



Quelle  
Prévention?

Antirétroviraux  
« TasP »

Prophylaxie  
péripartum  
« PEP »  
« PrEP »  
césarienne

Biberons  
TasP  
PrEP

# Suivi de grossesse

Il faut un suivi immuno-virologique et obstétrical

Outre la prise en charge obstétricale mensuelle habituelle : la consultation a pour but:

- ▶ la vérification de la tolérance clinique du traitement, et traitement symptomatique des effets indésirables
- ▶ la détection et le traitement des IST et des vaginoses bactériennes
- ▶ la prévention de l'accouchement prématuré.

# Surveillance biologique

## *Avant traitement*

**Co-infections hépatites B et C, toxo, CMV**

**CD4/ARN-VIH, génotype de résistance**

**NFS, transaminases, glycémie à jeun, créatinine**

## *Suivi (à adapter selon clinique et observance)*

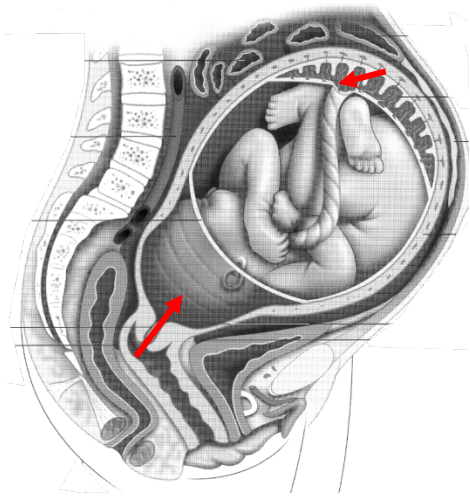
**Mensuel : ARN-VIH, NFS, transaminases, glycémie, créatinine**

**Trimestriel : CD4**

**A 24-28 SA : HGPO 75g**

**Dosages ARV au cas par cas**

# Prise en charge obstétricale en 2013



- ❑ Césarienne programmée avant travail à membranes intactes
- ❑ Accouchement prématuré
- ❑ Rupture des membranes
- ❑ Déclenchement
- ❑ Amniocentèse

**La meilleure prévention est le traitement antirétroviral**

# Facteurs obstétricaux

## Césarienne prophylactique

- CV > 400 c/ml (**bilan à 36 SA, césarienne à 38 SA**)
- **La co-infection VHC ou VHB n'est pas une indication**

## Perfusion de zidovudine

- **Si dernière CV > 400 c/ml**
- **et/ou complication obstétricale (prématurité, hémorragie, chorioamniotite)**

## Rupture prématurée des membranes

- **Après 34 SA : déclenchement ou césarienne selon CV**
- **Avant 34 SA, éviter la grande prématurité :**
  - ARV avec CV faible : surveillance, corticothérapie et antibiotiques
  - Extraction au moindre signe de chorioamniotite
  - Femme non traitée : extraction selon le terme et la CV (staff)

## Amniocentèse

- Possible sous antirétroviraux



# TME selon mode d'accouchement et charge virale (femmes traitées par ARV 2000-2010, N = 8977 (Briand et al AJOG 2013))

accouchements à terme avec CV<400 c/ml

Voie basse	César programmée	César non-programmée
TME:0,4% (9/2187)	0,44% (7/1595)	0,7% (6/862)

## *Etude cas/témoins transmissions résiduelles* chez les femmes traitées à CV<500 accouchant à terme (Tubiana et al CID 2010)

**Proportion de césar programmée idem : Cas 47.4%/ Témoins 48.3%**

## *TME selon perf AZT et charge virale* femmes traitées par ARV 1997-2010, N = 10753 (Briand et al CID 2013) accouchements à terme avec CV<400 c/ml

TME	Pas de perf AZT	Perf AZT
	0 (0/341)	0.6 % (42/7576)

# Traitement antirétroviral et grossesse

Consultation  
préconceptionnelle

séropositivité connue

dépistage prénatal

traitée

non traitée

Antirétroviraux

charge virale

< 400

≥ 400

≥ 1000

Pas de perf AZT  
Voie basse

Perf AZT  
Césarienne programmée

AZT chez le bébé

*Trithérapie  
chez le bébé*

# Nouveau-né

## Allaitement

- **Allaitement au sein toujours déconseillé dans le contexte français**

## Prophylaxie

**Zidovudine 4 semaines en 2 prises par jour**

**Prophylaxie renforcée dans les cas particuliers à risque élevé**

- **Zidovudine + lamivudine 4 semaines + névirapine 2 semaines**
- **Mère non traitée pendant la grossesse +++**
- **ARN-VIH maternel à l'accouchement > 1000 c/ml**
- **Traitement maternel de durée insuffisante (< 4 semaines)**

# VIH & Grossesse : points forts en 2013

- ▶ Pluridisciplinarité + attention à la patiente, grossesse à risque
- ▶ Traitement plus précoce, objectif charge virale indétectable
- ▶ Perf AZT et césarienne seulement si CV > 400 copies/ml
- ▶ Conduite obstétricale plus souple chez les femmes traitées au long cours avec charge virale basse
- ▶ Poursuite du traitement après l'accouchement
- ▶ Recherches sur médicaments récents, options pour réduire les toxicités