



Cas cliniques

Procréation, grossesse et VIH
Cédric Arvieux et Laurence Morand-Joubert

Bernard & Bianca

- Bernard et Bianca viennent pour la première fois à la consultation d'aide médicale à la procréation à risque viral.
 - Bernard est séronégatif, le dernier contrôle date de 3 mois, sans problèmes particuliers
 - Bianca est suivie dans le service depuis plusieurs années, avec une très bonne réponse à son premier régime antiviral qu'elle prend maintenant depuis 3 ans (Atazanavir et Truvada®), avec une charge virale indétectable dès le 6^{ème} mois, et qui l'est toujours restée depuis.
 - Ils ont toujours eu des rapports protégés, mais ils souhaiteraient maintenant avoir un enfant, et il paraît qu'en Suisse c'est possible...
- Le dernier bilan de Bianca
 - CD4 = 480/mm³
 - CV < 20 cop/mL

Quels conseils donner à ce couple ?

Accompagnement de la procréation naturelle

Le groupe d'experts recommande:

- De proposer une information et une évaluation aux couples qui envisagent une procréation naturelle
- D'évaluer la situation de ces couples pour :
 - *les conditions virologiques* : traitement antirétroviral au long cours (plus de 6-12 mois) avec une bonne observance et une CV indétectable
 - *les conditions locales* : absence d'infection, inflammation ou plaie génitale chez l'homme ou chez la femme (vérifiée au besoin avec l'aide de prélèvements microbiologiques ou/et spermioologiques)
 - *la fertilité de l'homme et de la femme* : les explorations sont à adapter selon l'âge et les antécédents
- **Lorsque la femme est infectée par le VIH, la procréation naturelle est possible par auto-insémination.**
- **D'aider le couple à repérer la période d'ovulation** pour limiter les rapports non protégés à la période de l'ovulation

Véronique

- Véronique a 23 ans, elle est enceinte de son premier enfant. La sérologie VIH réalisée à 3 mois de grossesse est positive.
- Le bilan initial:
 - CD4 = 700/mm³
 - CV = 200 copies/mL, confirmée à 120 cop/mL sur un second prélèvement réalisé 15 jours plus tard

Que proposer à Véronique ?

Traitement des femmes enceintes infectées par le VIH

Les femmes enceintes doivent être suivies tous les mois pendant la grossesse et vues à une date la plus proche possible de la date prévue d'accouchement.

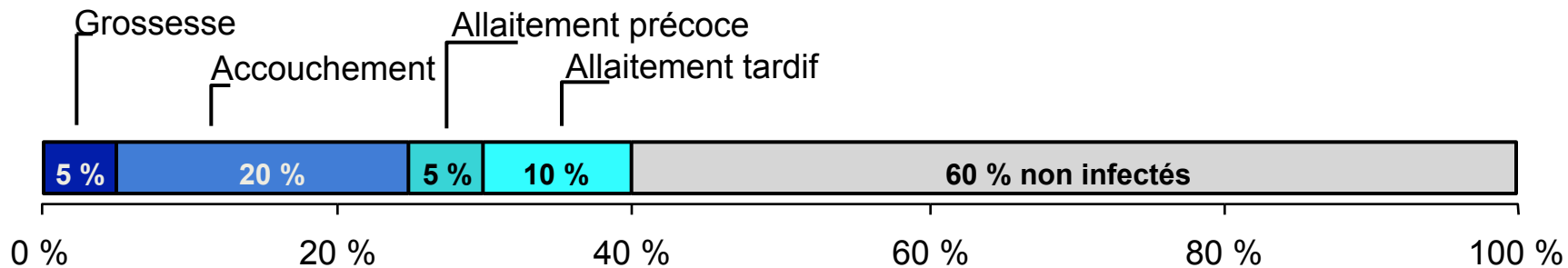
Critères d'instauration du traitement antirétroviral (TARV) chez les femmes enceintes (voir les différentes situations)	Mêmes critères qu'en dehors de la grossesse.
Objectif du TARV chez la femme enceinte	Suppression complète de l'ARN VIH dès le 3 ^{ème} trimestre et particulièrement au moment de l'accouchement
Test de résistance	Mêmes indications qu'en dehors de la grossesse, c'est-à-dire avant l'instauration d'un 1 ^{er} TARV et en cas d'échec virologique sous TARV
SITUATIONS	
1. Grossesse alors que la femme est déjà sous TARV	1. Maintien du TARV mais remplacer les molécules potentiellement tératogènes
2. Grossesse chez une patiente naïve de TARV mais ayant une indication (critère CD4) d'instauration du TARV	2. La situation optimale est de démarrer le TARV au début du 2 ^{ème} trimestre
3. Grossesse chez une patiente naïve de TARV et n'ayant pas d'indication (critère CD4) d'instauration de TARV	3. Instaurer le TARV à la 28 ^{ème} semaine de grossesse (au plus tard 12 semaines avant l'accouchement) ; instaurer le TARV plus précocement si la charge virale est élevée ou s'il existe un risque d'accouchement prématuré
4. Patiente dont le suivi démarre après la 28 ^{ème} sem. de grossesse	4. Instaurer le TARV immédiatement
Combinaisons antirétrovirales pendant la grossesse	Identiques à celles hors grossesse :
	• à l'exception d'éviter l'EFV
	• NVP : ne pas instaurer, mais possibilité de poursuivre si débutée avant la grossesse
	• parmi les IP/r, préférer LPV/r ou SQV/r ou ATV/r
	• RAL, DRV/r : peu de données chez la femme enceinte
	• ZDV doit faire partie de la combinaison si possible
Molécules contre-indiquées pendant la grossesse	Efavirenz, ddl+D4T, triple association d'INTI
Perfusion intraveineuse de ZDV pendant le travail	Bénéfice non démontré si charge virale plasmatique < 50 copies/ml
Dose unique de NVP durant le travail	Non recommandée
Césarienne	Bénéfice non démontré si l'ARN VIH < 50 copies/ml à S34-S36 Dans ce cas, accouchement par voie basse recommandé.

Recommandations YENI 2010

- **Poursuite du traitement en cours si bien toléré et efficace (cas particulier EFV)**
- **Débuter au plus tard à 26 SA mais avant +++ si**
 - Charge virale élevée
 - Facteur de risque de prématurité
 - Difficultés suivi/observance anticipées
- **Modalités**
 - Deux INTI et un IP en privilégiant AZT/3TC
 - Renforcement Raltégravir ou enfuvirtide en fin de grossesse si nécessaire
- **La césarienne systématique**
 - **Obstétricale**
 - **CV > 400 cp/ml**
- Perf AZT : « as been » chez les femmes correctement prises en charge
- Assurer un suivi multidisciplinaire rapproché, organisé au mieux au moins une fois en hospitalisation de jour, permettant de regrouper les différents intervenants autour de la femme

D'après Rapport Yeni
2010

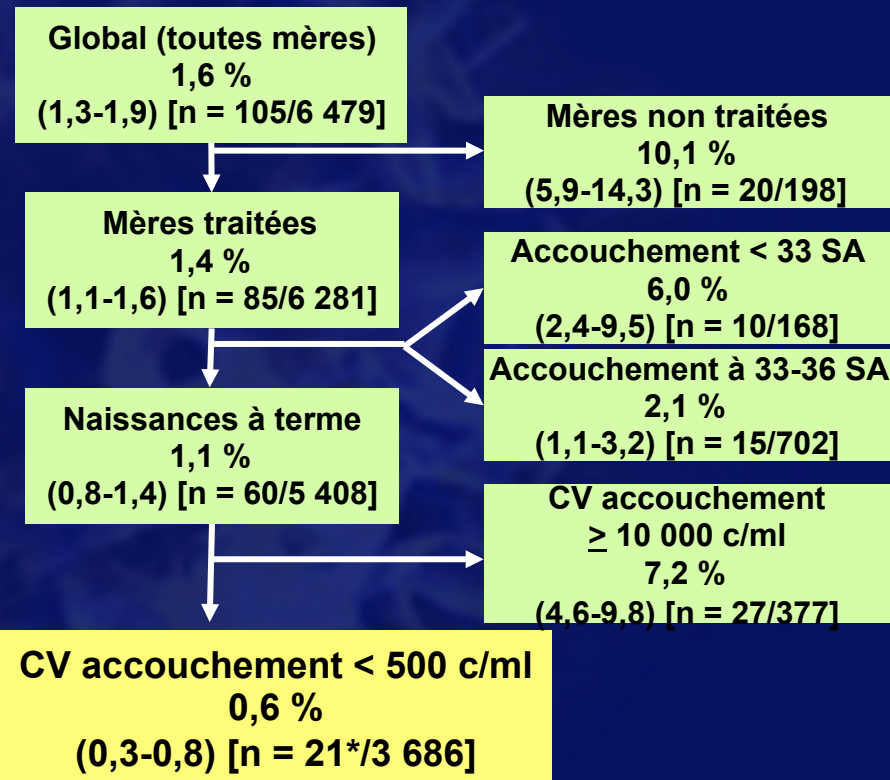
Transmission mère-enfant du VIH en l'absence d'intervention



Comment expliquer le "risque résiduel" de transmission¹¹⁶ maternofoetale du VIH en France ?

Etude cas-témoins nichée dans la cohorte ANRS EPF

Taux de TME dans la cohorte EPF (% , IC 95 %) : 1997-2006



* Dans 2 cas, l'information sur le mode d'allaitement manquait

- Sélection des cas et des témoins
 - Naissance à terme (> 37 SA) entre 1997 et 2006
 - CV maternelle à terme < 500 c/ml
 - Statut VIH connu
 - Pas d'allaitement maternel
 - **Cas** : mères d'enfants VIH+ (n = 19*)
 - **Témoins** : mères d'enfants VIH- (n = 60), appariés sur lieu et date de naissance
- Principaux résultats chez les mères
 - % CV > 1000 c/ml à S32
 - 85,7 % chez les cas
 - 23,5 % chez les témoins
 - Traitement ARV plus souvent commencé avant la grossesse chez les témoins que chez les cas (45 % versus 16 % ; p = 0,02)
 - Meilleur prédicteur de TME = CV > 1 000 c/ml à 30 SA (RR = 25,7 ; p < 0,001)

Facteurs de transmission (EPF)

Table 5. Multivariate Analysis: Independent Factors Associated with Residual Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus

Characteristic	No. (%) of subjects		Univariate analysis ^a		Multivariate analysis ^a	
	Case patients	Control subjects	Crude OR (95% CI)	<i>P</i>	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i>
Plasma HIV-1 RNA at 30 ± 4 weeks, copies/mL						
≥500	17 (89.5)	18 (33.3)	22.6 (3.3–986)	<.001	23.2 (3.4–553)	<.001
<500	2 (10.5)	36 (66.7)	1		1	
CD4 ⁺ T cell count at 30 ± 4 weeks, cells/mm ³						
<200	5 (26.3)	5 (9.1)	3.7 (0.8–19.1)	.085	6.1 (0.6–182)	.09
≥200	14 (73.7)	50 (90.9)	1		1	
Time of ART initiation						
Third trimester (ie, ≥28 weeks)	9 (47.4)	23 (38.3)	3.4 (0.8–17.6)	.034	1.1 (0.2–6.1)	.24
First or second trimester (ie, <28 weeks)	7 (36.8)	10 (16.7)	6.6 (1.4–39.9)		5.1 (0.6–130)	
Before conception	3 (15.8)	27 (45.0)	1		1	

Quand faut-il commencer les ARV au cours de la grossesse pour optimiser la probabilité d'avoir une CV indétectable à l'accouchement ? 67

Analyse de 378 grossesses en Angleterre depuis 2000
% CV indétectable (< 50 c/ml) au moment de l'accouchement

CV avant traitement ARV (c/ml)	Semaines d'aménorrhée (SA) à l'initiation des ARV (quartiles)							
	< 20,3		20,3-23,3		23,4-26,3		> 26,3	
	CV < 50	HR	CV < 50	HR	CV < 50	HR	CV < 50	HR
< 10 000	97 %	1	93 %	0,86	94 %	1,18	82 %	1,43
10 000-50 000	82 %	0,61*	78 %	0,51*	64 %	0,39*	65 %	0,6 *
50 000-100 000	72 %	0,26*	33 %	0,12*	66 %	0,53	0 %	nd
> 100 000	55 %	0,2*	29 %	0,1*	33 %	0,12*	0 %	nd

* p < 0,05

• Recommandations pour la pratique

- Si CV > 5 log₁₀ c/ml, le traitement doit être entrepris sans délai
- Si CV > 4 log₁₀ c/ml, le traitement doit être entrepris à 20 SA
- Si CV < 4 log₁₀ c/ml, le traitement peut être entrepris à 26 SA
- Par ailleurs si CV > 4 log₁₀ c/ml, un traitement avec un INNTI pourrait être plus efficace

Marie...

- Marie est enceinte de 7 mois. Son gynécologue lui avait proposé la sérologie VIH en début de grossesse, offre déclinée car elle ne se sentait pas concernée. Entre temps elle a réfléchi et elle est moins persuadée de n'avoir aucun facteur de risque. La sérologie est réalisée et s'avère positive en Elisa et Western Blot.
- Le premier bilan montre :
 - CV : 450 000 copies/mL
 - CD4: 300/mm³
 - Pas d'autres anomalies cliniques ou biologiques
 - Que proposer à Marie ?

Dépistage

- Le dépistage chez la femme enceinte est régi par la loi n° 93-121, article 48, du 27 juillet 1993 : « À l'occasion du premier examen prénatal, après information sur les risques de contamination, un test de dépistage de l'infection par le VIH est systématiquement proposé à la femme enceinte. »
- Afin de détecter les séroconversions en cours de la grossesse, il est recommandé, conformément à l'avis du CNS, de proposer un nouveau test au 6^{ème} mois.

Primo-infection et grossesse

- En cas de primo-infection au cours de la grossesse, le risque de transmission est très élevé, nécessitant la mise en place rapide d'une trithérapie puissante.
- Dans le cas d'une prise en charge tardive, la situation est à haut risque et nécessite la mise en route rapide d'une prophylaxie dont le degré d'urgence dépend du moment de la prise en charge :
au 3e trimestre, un traitement sera mis en route sans retard après test de confirmation et information de la femme. Le suivi doit être rapproché, ce d'autant qu'il s'agit souvent d'un contexte de précarité sociale et/ou psychologique. L'hospitalisation classique ou à domicile est envisageable.

Recommandations YENI 2010

- **Poursuite du traitement en cours si bien toléré et efficace (cas particulier EFV)**
- **Débuter au plus tard à 26 SA mais avant +++ si**
 - Charge virale élevée
 - Facteur de risque de prématurité
 - Difficultés suivi/observance anticipées
- **Modalités**
 - Deux INTI et un IP en privilégiant AZT/3TC
 - Renforcement Raltégravir ou enfuvirtide en fin de grossesse si nécessaire
- **La césarienne systématique**
 - **Obstétricale**
 - **CV > 400 cp/ml**
- Perf AZT : « as been » chez les femmes correctement prises en charge
- Assurer un suivi multidisciplinaire rapproché, organisé au mieux au moins une fois en hospitalisation de jour, permettant de regrouper les différents intervenants autour de la femme

D'après Rapport Yeni
2010

Héloïse

- Le suivi clinique et biologique d' Héloïse, née en 1987, n'est pas très simple...
 - Diagnostic d'infection VIH réalisé en 2009, avec 212 CD4/mm³ et une charge virale à 98 000 cop/mL
 - Une première ligne de traitement par ATRIPLA® car Héloïse vit chez ses parents et ne veut absolument pas qu'ils soient au courant de son infection : hors de question de prendre un traitement pendant les repas, pas plus d' une boîte, pas plus d' un comprimé par jour : tout est négocié...

Héloïse 2

- Le suivi ensuite est épisodique, avec des charges virales parfois indétectables, parfois élevées, illustrant la prise discontinue. Un génotype réalisé en janvier 2012, à l'occasion d'une CV à 5 000 copies, ne retrouve pas de résistance. La charge virale recontrôlée 3 mois après est indétectable...
- A l'occasion d'une consultation de suivi classique, Héloïse vous annonce qu'elle a un retard de règles de 6 semaines et « les seins qui gonflent ». Les B-HCG sont à 30 000 mUI/mL... et la sérologie VHC est positive.

Que fait-on ???

Traitement des femmes enceintes infectées par le VIH

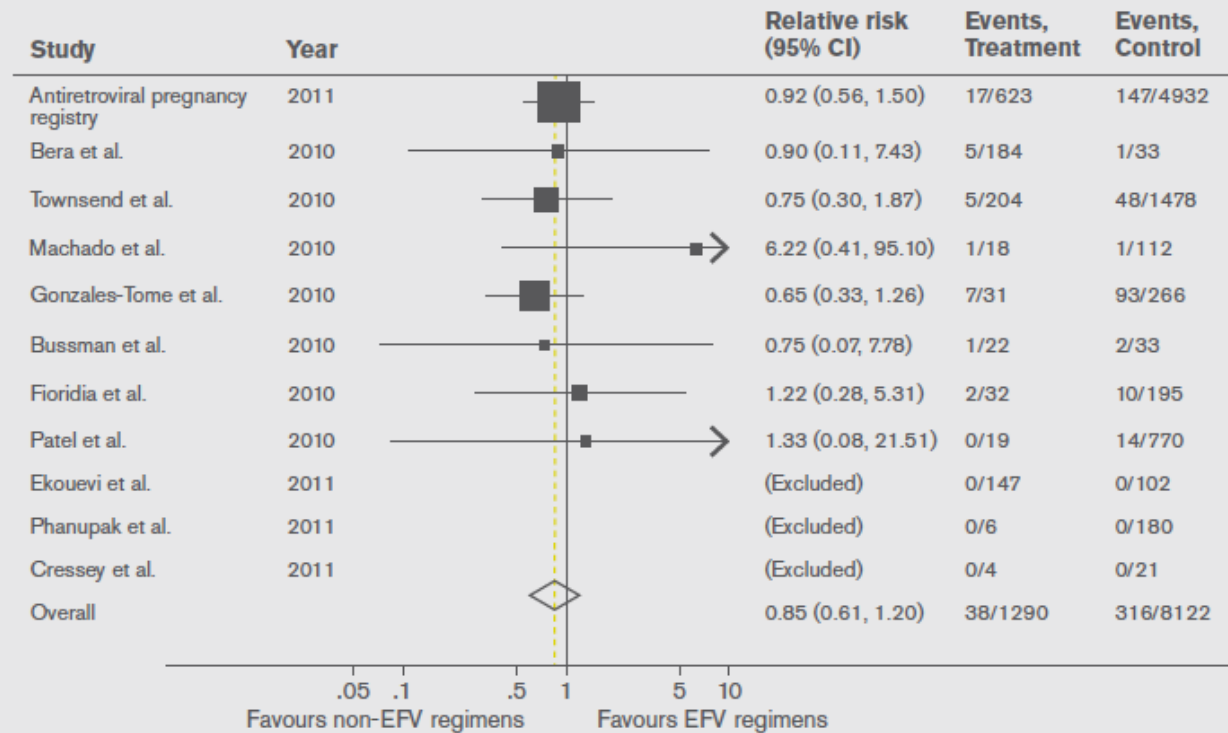
Les femmes enceintes doivent être suivies tous les mois pendant la grossesse et vues à une date la plus proche possible de la date prévue d'accouchement.

Critères d'instauration du traitement antirétroviral (TARV) chez les femmes enceintes (voir les différentes situations)	Mêmes critères qu'en dehors de la grossesse.
Objectif du TARV chez la femme enceinte	Suppression complète de l'ARN VIH dès le 3 ^{ème} trimestre et particulièrement au moment de l'accouchement
Test de résistance	Mêmes indications qu'en dehors de la grossesse, c'est-à-dire avant l'instauration d'un 1 ^{er} TARV et en cas d'échec virologique sous TARV
SITUATIONS	
1. Grossesse alors que la femme est déjà sous TARV	1. Maintien du TARV mais remplacer les molécules potentiellement tératogènes
2. Grossesse chez une patiente naïve de TARV mais ayant une indication (critère CD4) d'instauration du TARV	2. La situation optimale est de démarrer le TARV au début du 2 ^{ème} trimestre
3. Grossesse chez une patiente naïve de TARV et n'ayant pas d'indication (critère CD4) d'instauration de TARV	3. Instaurer le TARV à la 28 ^{ème} semaine de grossesse (au plus tard 12 semaines avant l'accouchement) ; instaurer le TARV plus précocement si la charge virale est élevée ou s'il existe un risque d'accouchement prématuré
4. Patiente dont le suivi démarre après la 28 ^{ème} sem. de grossesse	4. Instaurer le TARV immédiatement
Combinaisons antirétrovirales pendant la grossesse	<p>Identiques à celles hors grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • à l'exception d'éviter l'EFV • NVP : ne pas instaurer, mais possibilité de poursuivre si débutée avant la grossesse • parmi les IP/r, préférer LPV/r ou SQV/r ou ATV/r • RAL, DRV/r : peu de données chez la femme enceinte • ZDV doit faire partie de la combinaison si possible
Molécules contre-indiquées pendant la grossesse	Efavirenz, ddl+D4T, triple association d'INTI
Perfusion intraveineuse de ZDV pendant le travail	Bénéfice non démontré si charge virale plasmatique < 50 copies/ml
Dose unique de NVP durant le travail	Non recommandée
Césarienne	Bénéfice non démontré si l'ARN VIH < 50 copies/ml à S34-S36 Dans ce cas, accouchement par voie basse recommandé.

Modifié par les recommandations OMS 2012

Recommendations OMS Juin 2012

Figure 2. Relative risk of birth defects with EFV vs non-EFV regimens



Source: Ford et al. 2011⁴³

Coinfection VIH et VHC

- 14% de transmission VIH/VHC vs VHC seul
- ARV : diminution de la transmission du VHC (?)
- FR de transmission : virémie élevée ($> 10^6$ UI/ml)
- Pas de moyen de prévention standardisé
- CI des traitements VHC pendant la grossesse

Aïssatou

- Aïssatou vient d'arriver en France, après une traversée houleuse des continents africains et européens. Elle est logée par le 115. Lors de son arrivée en France, elle « apprend » qu'elle est enceinte de 6 mois, ce qu'elle rapporte à un viol subi quelques mois plus tôt. La sérologie VIH est positive (il n'y a jamais eu de sérologie avant, a priori).
- Lors de la première consultation pour la prise en charge de cette infection, vous constatez qu'elle tousse, que la température est à 38°C et qu'elle a perdu 3 kg au cours des trois derniers mois, malgré la grossesse : la radiographie, puis la recherche de BAAR positive dans les crachats confirme le diagnostic de tuberculose pulmonaire.

Quelle prise en charge proposer à Aïssatou ?

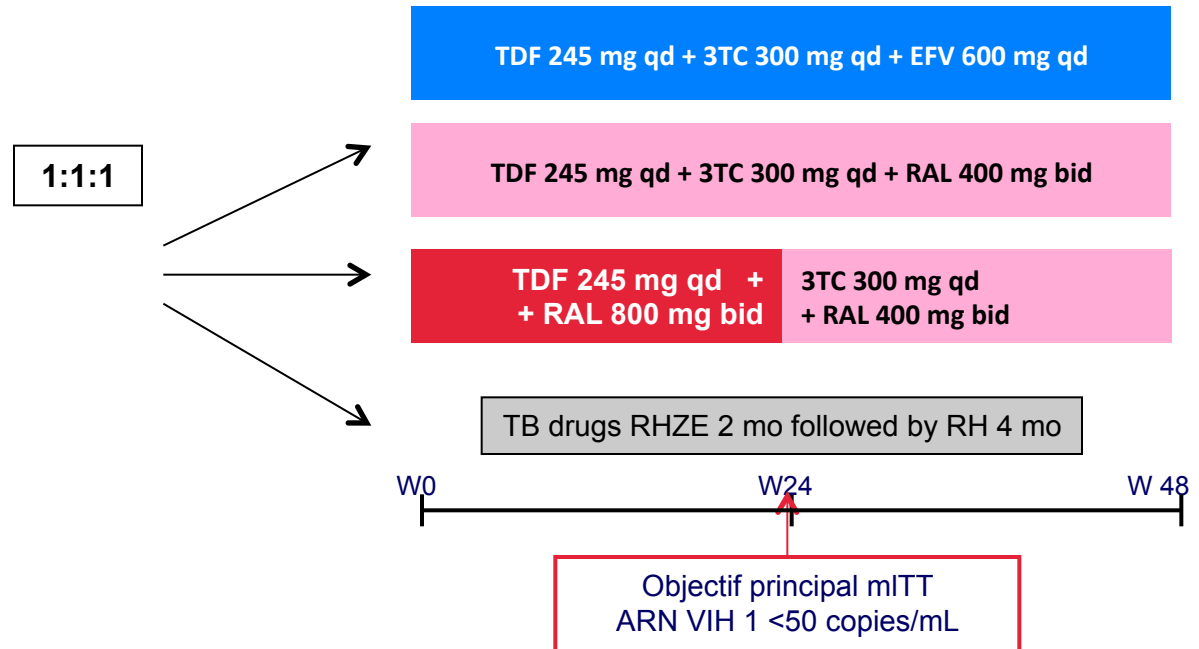
Modalité Grossesse et TB

- Posologie/poids avant grossesse
- Observance +++
- Plutôt quadrithérapie d'emblée
- MDR /XDR : très grosse prise de tête...

Design de l'étude

• Essai randomisé multicentrique de Phase II en ouvert

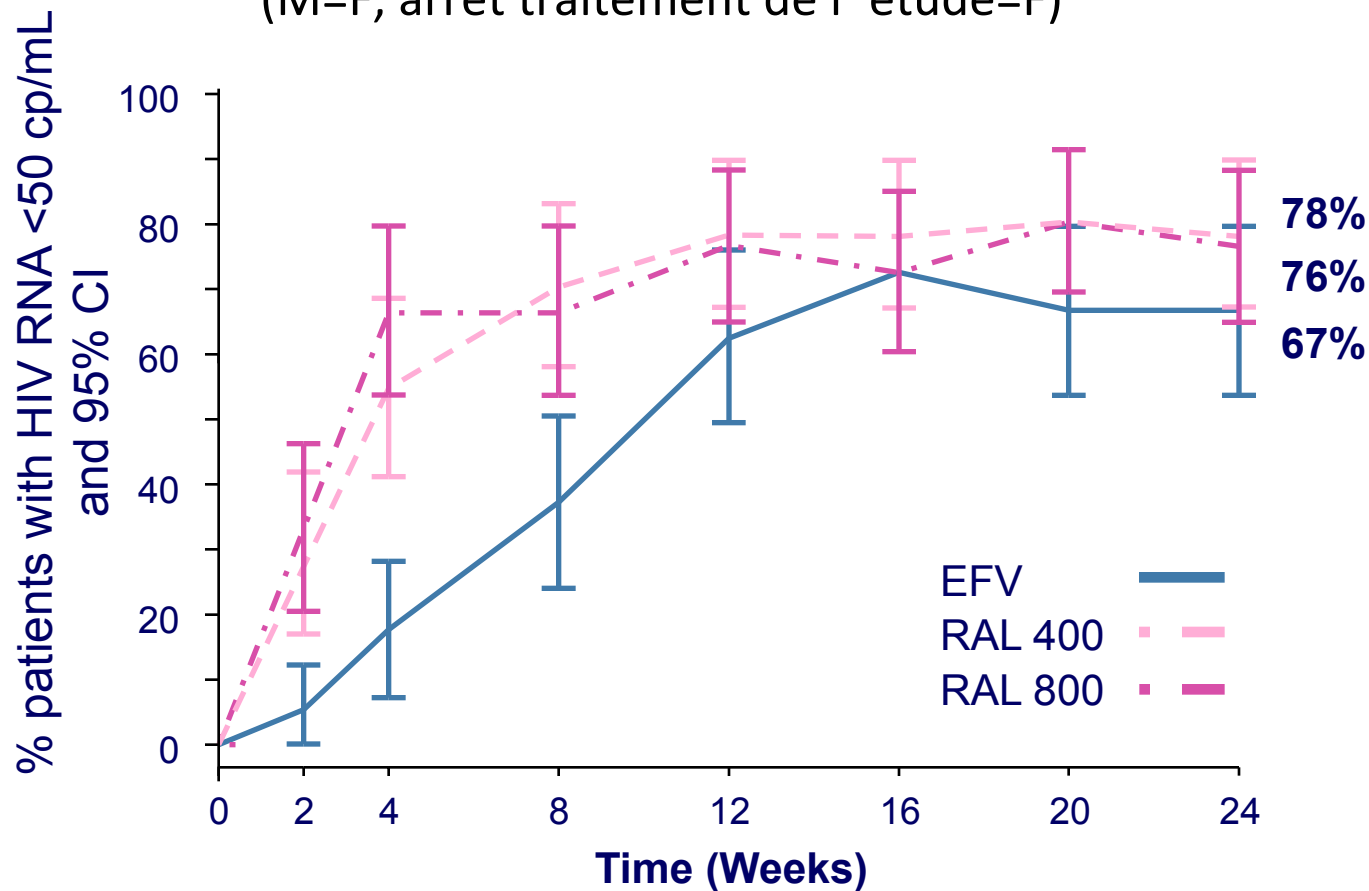
- ARN VIH 1 >1000 cp/mL
- Naïf de traitement
- TB confirmé ou probable
- Associé à la rifampicine



Sample size: 50 patients/bras, puissance à 80% pour montrer un succès $\geq 70\%$ à S24

Pourcentage de participants avec ARN VIH
<50 cp/mL à chaque Visite
(M=F, arrêt traitement de l'étude=F)

ANRS 12 180



Evénements indésirables (EI) à S 24

	EFV N=51	RAL 400 N=51	RAL 800 N=51
Tous EI ≥grade 2, n (%)	39 (76)	37 (73)	37 (73)
EI clinique Grade 3 ou 4, n (%)	13 (25)	11 (22)	12 (22)
EI conduisant à un arrêt de traitement, n	2	0	3
Hépatotoxicité*	0	0	2
rash cutanée	1	0	1
Gynécomastie	1	0	0
IRIS Grade 3 or 4	1	1	3
Événements SIDA n (%)	2 (4)	3 (6)	0 (0)
Décès**, n (%)	2 (4)	0 (0)	2 (4)

* Les deux liés aux médicaments antituberculeux: hépatite fulminante avec greffe de foie chez un patient.

** Causes de décès:

Bras EFV: 1 To W4 méningite, 1 sepsis lié à la tuberculose W6

RAL 800 bras: 1 inconnu W2, 1 méningite tuberculeuse W12

Complications liées à la maladie

- Pronostic variable selon:
 - Sévérité de l'atteinte: pulmonaire extensive et extra-pulmonaire non ganglionnaire
 - durée de traitement reçue au terme
 - ressources sanitaires

Risque	Incidence pour 100 000 grossesses	
	Grossesse normale	tuberculose
Petit poids de naissance	16500	34200
Prématurité	11100	22800
Retard de croissance <i>in-utero</i>	7900	20200
Pré-eclampsie	4700	7400
Métrorragies	2200	4400
Mortalité péri-natale	1600	10100
Fausse-couche	230	2010

Bothamley, Drug Saf 2001; 24:553
Jana, NEJM 1999; 341:645
Jana, Int J Gynecol Obst 1994; 44:119

Tuberculose néo-natale

- Le plus fréquent
- Dépistage dans l'entourage de la mère au diagnostic de la tuberculose +++
- Séparation de la mère à la naissance si bacillifère

- Pronostic lié à une reconnaissance et un traitement précoce
- Cibler les patientes à risque pour un dépistage
- Suivi rapproché: observance
- Dépister l'entourage
- Prise en charge spécialisée du nouveau-né
- Problème à venir: les tuberculoses MDR?

Sylvie

- Mme. S...française âgée de 41 ans, est suivie et traitée depuis 94.
- Les traitements reçus successivement depuis 94 sont:
 - AZT
 - AZT/3TC
 - AZT/3TC/IDV
 - d4T/ddI/SQV/r
 - d4T/ddI/3TC/EFV
 - d4T/3TC/NVP
 - TDF/FTC/LPV/r

Sylvie (2)

- En 2001, en échec virologique sous d4T/3TC/NVP, le génotype de résistance montre :
 - une résistance à l’AZT, d4T, ABC, 3TC/FTC et une résistance possible au TDF (M41L, M184V, L210W, T215Y)
 - Une résistance à la NVP, EFV et RPV (Y181C)
 - Pas de résistance aux IP (L63P, V77I)
- Elle est actuellement sous TDF/FTC/LPV/r avec une observance moyenne.
- Elle consulte pour une première grossesse de 8 semaines d’aménorrhée
- Les examens biologiques montrent :
 - CV = 40 901 copies/ml
 - CD4 = 315/mm³

Quels examens demandez-vous chez cette patiente ?

Que faites-vous sur le plan thérapeutique ?

- Le dosage de LPV montre une C_{\min} basse
- Le génotype actuel montre :
 - une résistance à l' AZT, d4T, ABC, 3TC/FTC et une résistance possible au TDF (M41L, E44D, D67N, M184V, L210W, T215Y)
 - Pas de mutation de résistance aux INNRT
 - Une résistance à l'IDV, NFV, SQV/r, ATV/r, FosAPV/r, LPV/r. (L10F, K20R, M36I, M46L, I54V, L63P, A71V, V77I, V82A, I84V, L90M)
- Le résultat de l'amniocentèse sous perfusion d'AZT montre un caryotype normal.

Quel changement thérapeutique proposez-vous ?

- Que décidez-vous si la patiente a une charge virale à 800 copies/ml à 36 semaines?

Grossesse et résistance virale

- Lorsque le traitement est inefficace, il doit être adapté au génotype de résistance, au besoin en utilisant des molécules habituellement non utilisées pendant la grossesse.
- L'utilisation de l'enfuvirtide, voire du raltégravir, peut se discuter au cas par cas, au vu de l'intensité et de la rapidité de l'effet virologique attendu.
- Une césarienne programmée est conseillée à 38 SA, ou dès que possible lorsque la grossesse est plus avancée, car le délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant.

Recommandations YENI 2010

- **Chez une femme recevant un traitement avant d' être enceinte, de le poursuivre s' il est efficace et bien toléré**, sauf s' il comporte un médicament contre-indiqué (cas de l' EFV), tout en privilégiant, dans la mesure du possible, les ARV recommandés en première intention chez la femme enceinte
- **Chez une femme qui n' a pas besoin d' un traitement pour elle-même, débiter le traitement pour la prévention de la TME au plus tard à 26 semaines d' aménorrhée**, d' autant plus précocement, entre 14 et 26 SA, qu' il y a une CV élevée ou un facteur de risque d' accouchement prématuré
- D' utiliser, sauf cas particuliers, **une trithérapie associant deux INTI et un IP**, en privilégiant ZDV + 3TC, et parmi les IP, celles ou ceux pour lesquels le recul est le plus long. À l' approche du terme, l' utilisation de l' ENF ou du RAL peuvent se discuter au cas par cas, au vu de l' intensité et de la rapidité de l' effet virologique attendu
- **La césarienne systématique n' est recommandée qu' en cas d' indication obstétricale ou de CV > 400 copies/ml***
- De **réaliser (en l' absence de contre-indication) une perfusion de ZDV pendant l' accouchement***. On peut surseoir à cette perfusion en cas de CV indétectable au long cours confirmée par un contrôle datant de moins d' un mois, mais seulement après discussion pluridisciplinaire
- D' assurer un suivi multidisciplinaire rapproché, organisé au mieux au moins une fois en hospitalisation de jour, permettant de regrouper les différents intervenants autour de la femme