



Désir d'enfant

Avoir un enfant en 2012 en étant séropositif(ve)

Merci à Laurent Mandelbrodt pour la mise à disposition de certaines de ses diapos.

Rapports d'intérêts

- Groupe experts ou conseils scientifiques
 - BMS
 - ViiV Healthcare
 - Gilead
- Financement de protocoles de recherche
 - MSD

Objectifs des 60 prochaines minutes...

- Savoir conseiller un patient, une patiente ou un couple séropositif s'interrogeant sur la procréation.
- Connaître les différentes techniques de procréation (« assistée » ou non) et les expliquer aux patients.
- Comprendre l'organisation particulière de l'AMP « à risque viral ».
- Savoir prendre en charge une femme enceinte séropositive.

Quelques définitions...

- AMP : Aide médicale à la procréation
- PMA : Procréation médicalement assistée
- PrEP : « Pre Exposure Prophylaxis »
 - Donner un traitement antiviral à une personne non infectée
- TasP: « Treatment as Prevention »
 - Traiter une personne infectée diminue son risque de transmission aux partenaires

Evolution de l'approche médicale à la procréation et VIH

- Années 1980-début 1990 : interdit
- Après 1994
 - Traitements anti-VIH pour les parents
 - Diminution du risque de transmission à l'enfant (ACTG/ANRS 076)
 - Grossesses « acceptées »
 - mais pas d'intervention médicale active pour aider à procréer
- Années 2000 : AMP
 - programmes d'aide médicale à la procréation : réduire le risque viral **pour la mère**
- **Années 2010 - ...**
 - Retour vers la la procréation naturelle ?

Caractéristiques de la procréation en contexte de risque viral

- Un parcours compliqué dès que la conception est envisagée
 - Enjeux liés au risque de transmission^{1, 2}
 - Enjeux liés à la « survie »
 - Manque d'interlocuteurs « compétents », jugement...
 - Eloignement des centres spécialisés

¹Jasseron, C., L. Mandelbrot, et al. (2011). "Non-Disclosure of a Pregnant Woman's HIV Status to Her Partner is Associated with Non-Optimal Prevention of Mother-to-Child Transmission." AIDS Behav.

²McDonald, K. (2011). "The old-fashioned way": conception and sex in serodiscordant relationships after ART." Cult Health Sex **13**(10): 1119-1133.

Une population « particulière »

- Des parcours singuliers...
 - Des modalités de rencontre « inhabituelles », type « chasseur français »
- Du temps avant de se décider...
- Proportion de migrantes/migrants
- D'importants troubles de la fertilité

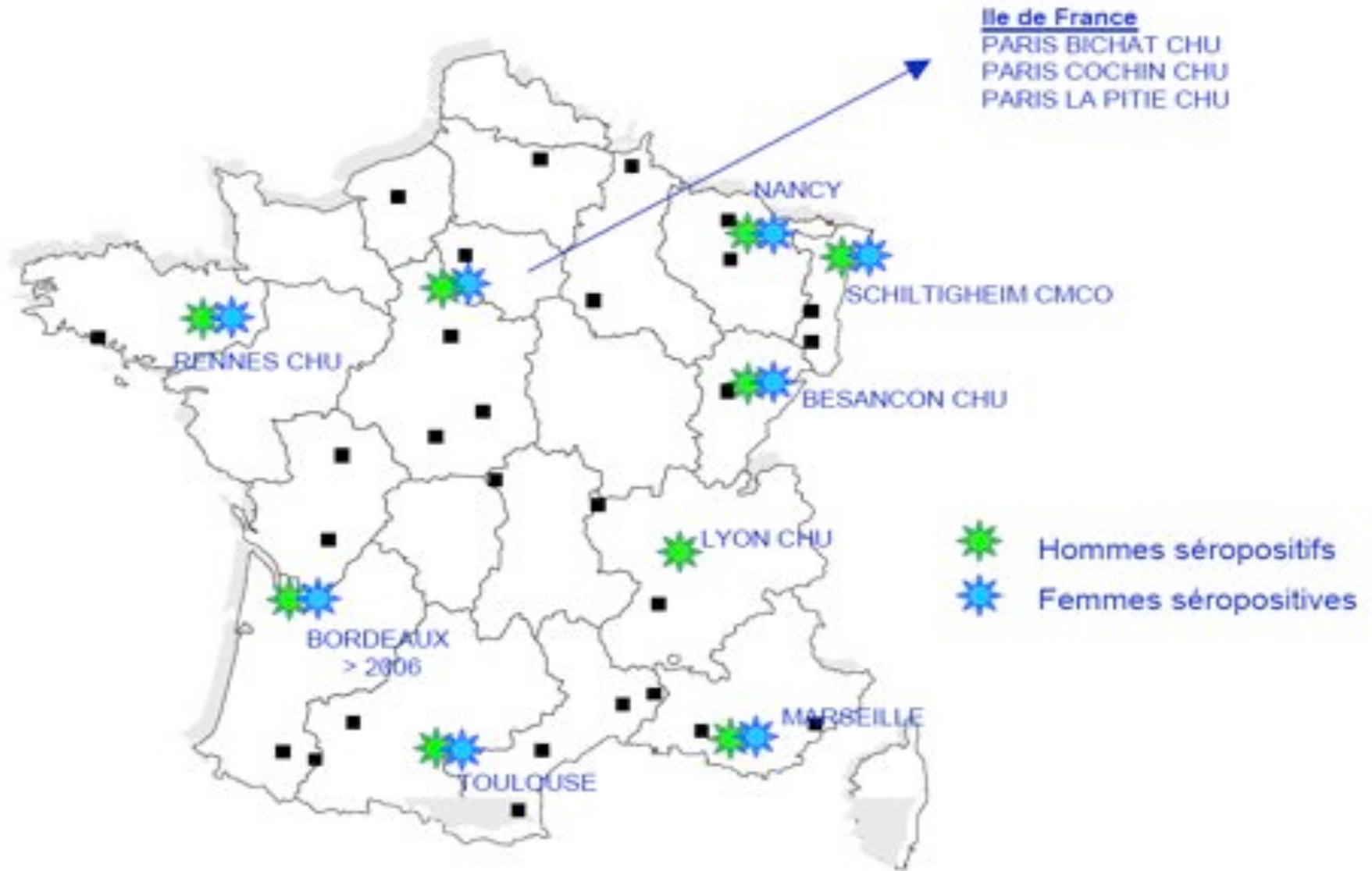
Il faut donc...

- Prendre en compte une appartenance culturelle souvent différente
- Se départir de certains préjugés
- Bien intégrer les volets sociaux et psychologiques
- Bien comprendre que la plupart des couples se passent de nos services...

Quelle est « l'offre » actuelle ?

- Des cliniciens compétents dans tous les COREVIH
 - C'est probable
- Une formalisation du conseil de procréation accessible à tout les patients
 - C'est probablement l'exception
- Des centres d'aide médicale à la procréation à risque viral
 - Le recours à leurs services devrait être « exceptionnel »

Centres agréés pour la prise en charge des couples ayant un risque viral



Conseil et prise en charge

Etape 1 : je veux un enfant



Les scénarii

Situations

- Homme VIH+ / femme VIH -
- Femme VIH+ / Homme VIH -
- Femme VIH+ / Homme VIH +





Les techniques d'AMP et le reste...

Du plus compliqué au plus simple...

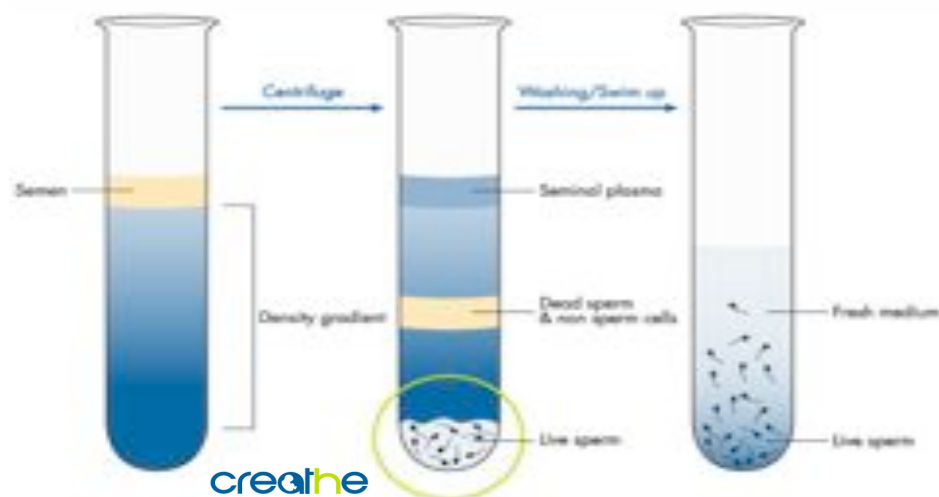
Lavage de sperme





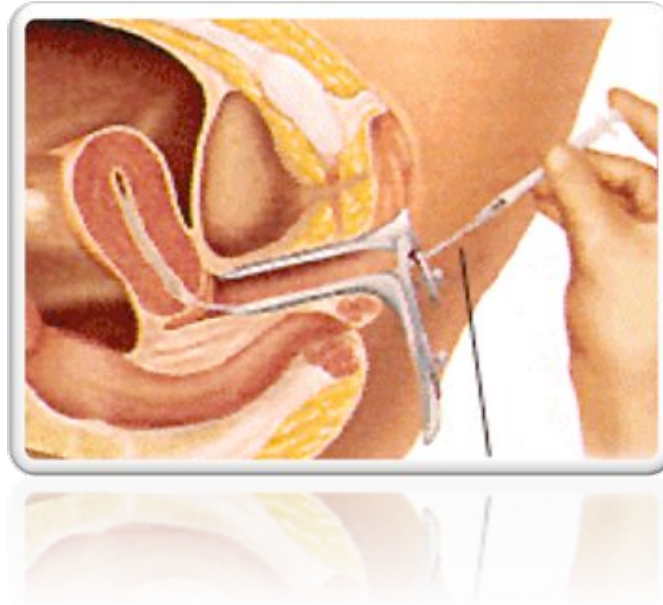
Homme VIH + / femme VIH – Aide médicale à la procréation

« Lavage de sperme »



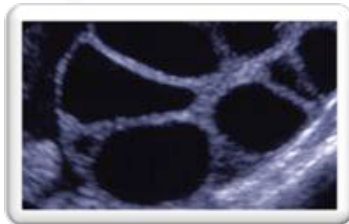
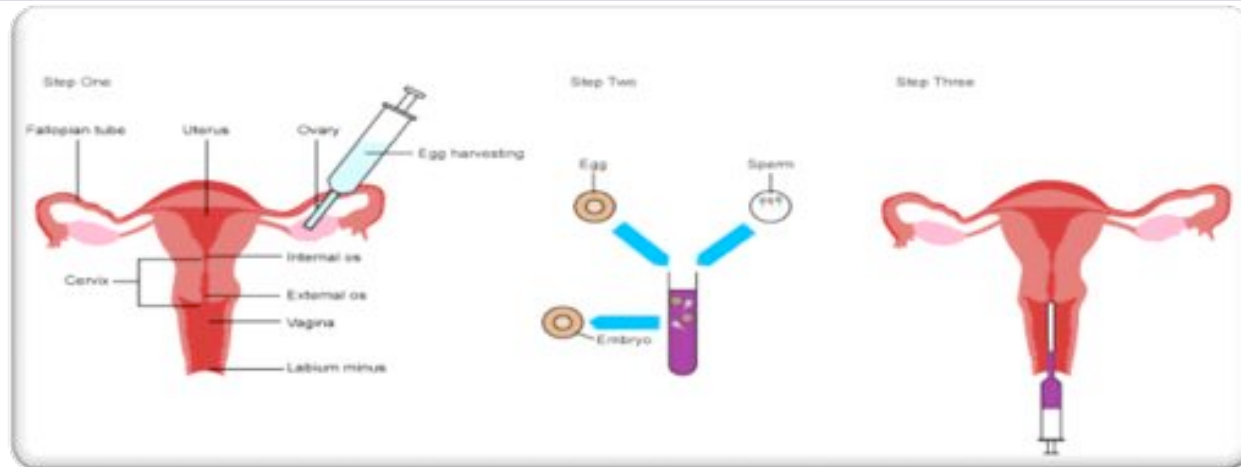
- Insémination (IIU)
- Fécondation in vitro (FIV)
- ICSI

Insémination intra-utérine IIU



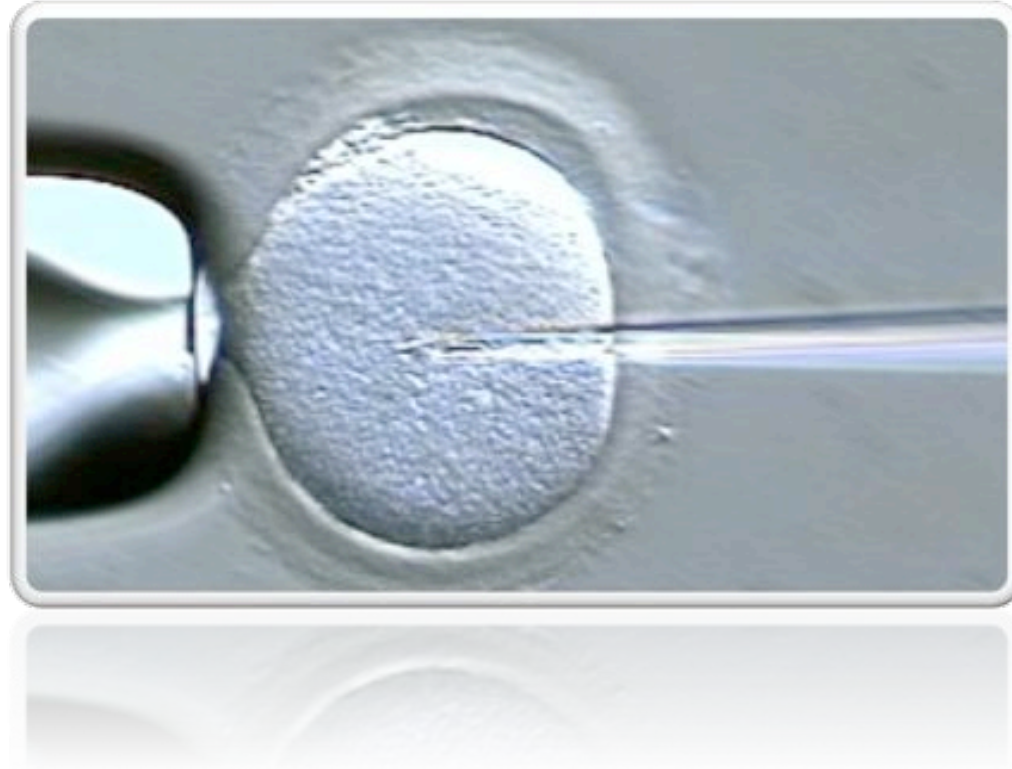
- Trompes normales
- Nombre suffisant de spermatozoïdes (>1M)
- Stimulation légère de l'ovulation
- Grossesse
 - 15% par cycle
 - 6 cycles: grossesse pour 2/3 des couples

Fécondation in vitro FIV



- Problèmes de trompes, échecs d'IIU
- Stimulation forte, ponction d'ovules, remplacement des embryons
- Grossesses 20-30% par cycle
- Sécurité sociale 100% : 4 FIV maximum

Injection intra-cytoplasmique ICSI



- Pathologie spermatique
- Déroulement identique à la FIV

Conception naturelle

- Approche la plus fréquente dans la réalité
- Cas de transmission décrits avant l'arrivée des ARV
- Pas de cas de transmission décrits avec multithérapies
- Débats intenses depuis les déclarations suisses de 2007



Vernazza, P., B. Hirschel, et al. (2008). "Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle." Bulletin des médecins suisses 89(5): 165-169.

Accompagnement de la procréation naturelle : recommandations Experts 2010

Proposer une information et une évaluation aux couples qui envisagent une procréation naturelle (BIIb)

Evaluer la situation pour :

- conditions virologiques : traitement antirétroviral au long cours (plus de 6-12 mois) avec bonne observance et charge virale plasmatique indétectable (AII)
- 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 spermologiques) (AII) ;
- fertilité de l'homme et de la femme : explorations à adapter selon l'âge et les antécédents (CIII).
- Aider le couple à repérer la période d'ovulation pour limiter les rapports non protégés à la période de l'ovulation (BIIb)
- Suivre la sérologie VIH chez la femme, qu'il y ait succès ou échec (BIIa).

Quel est le risque résiduel de contamination ?

Human Reproduction, Vol.25, No.2 pp. 374–379, 2010

Advanced Access publication on November 26, 2009 doi:10.1093/humrep/dep412

human
reproduction

REVIEW *Fertility control*

Human immunodeficiency virus serodiscordant couples on highly active antiretroviral therapies with undetectable viral load: conception by unprotected sexual intercourse or by assisted reproduction techniques?

Aline Vandermaelen and Yvon Englert¹

Laboratory for Research on Human Reproduction, Medicine Faculty and Department of Obstetrics and Gynaecology, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Route de Lennik 808, 1070 Brussels, Belgium

¹Correspondence address. Yvon Englert, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hôpital Erasme, Route de Lennik, 808, 1070 Brussels. E-mail: Yvon.Englert@erasme.ulb.ac.be

Quel est le risque « résiduel » (1)

- Combien de rapports non protégés pour obtenir une grossesse ?
 - « Droit commun » : 7 à 10
 - Risque de transmission de 0,001 par grossesse pour un risque de base de 0,0001/acte ?
 - VIH, procréation tardive et ▼ fertilité : combien de rapports nécessaires ?

Risque résiduel de transmission

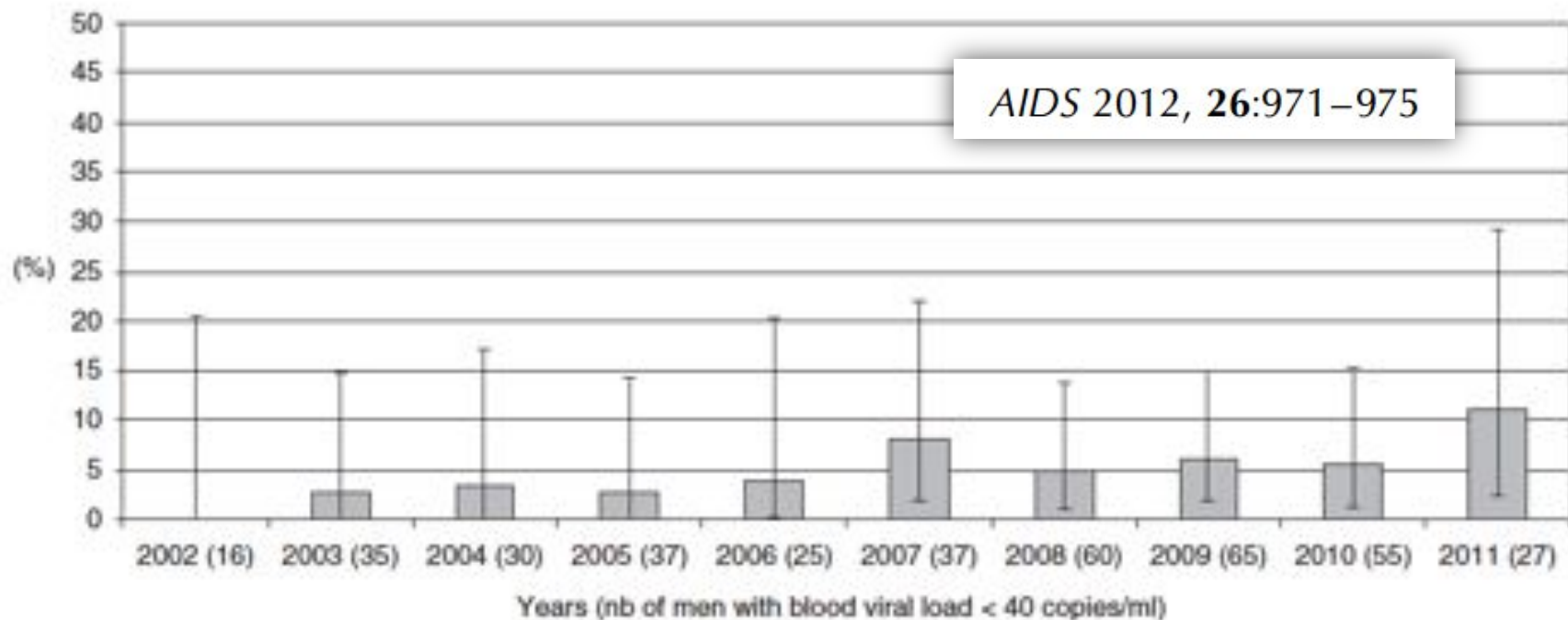
Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002–2011 survey

Sidonie Lambert-Niclot^{a,b,c}, Roland Tubiana^{b,c,d}, Céline Beaudoux^b, Gilles Lefebvre^e, Fabienne Caby^{b,c,d}, Manuela Bonmarchand^f, Michèle Naouri^e, Benoit Schubert^g, Marc Dommergues^e, Vincent Calvez^{a,b,c}, Philippe Flandre^{a,b,c}, Catherine Poirot^{c,g} and Anne-Geneviève Marcelin^{a,b,c}

AIDS 2012, **26**:971–975

- Données de la Pitié : 304 hommes VIH+
 - Comparaison CV plasmatique vs CV séminale
 - 20 « discordances » (23 échantillons) : 6.6 %
 - CV = 135 à 2 345 copies/ml (3 échantillons > 1 000 copies/ml)
 - Corrélations
 - ADN proviral
 - Pas au traitement, ni aux CD4

Proportion de CV séminale positive lorsque la CV plasmatique est négative : 2002-2011



Les HAART diminuent l'infectivité du sperme : données virologiques

Pas de VIH dans le sperme
chez 216 hommes avec CVP<50

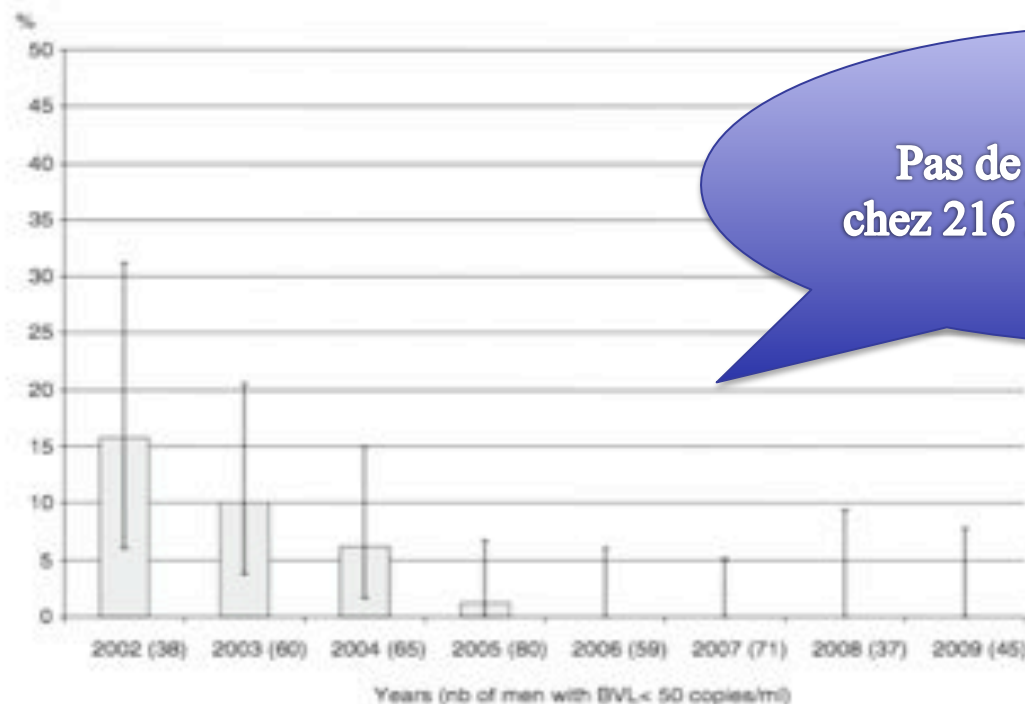


Fig. 1. Annual prevalence of men with discordant positive seminal viral load from 2002 to 2009. Columns represent the observed percentages of men with positive seminal viral load among the men with blood viral load (BVL) less than 50 HIV1-RNA copies/ml tested each year. Bars represent the 95% confidence intervals.

Quel est le risque « résiduel » (2)

- Prendre en compte l'après
 - Risque de contamination par augmentation des pratiques à risque¹
 - Nombre d'enfants souhaités ?
- Peut-on envisager plus ?
 - Rapports ciblés autour de l'ovulation
 - Traitement du partenaire infecté (TasP)
 - PrEP ?
 - Les études « double protection » ne s'appliquent pas !

¹ Mandelbrot L et al. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. Lancet 1997; 349:850–851.

Avis du CNS 2012



- La PrEP n'est pas du tout envisagée en complément du TasP dans ce contexte

Type de PrEP	Essai ARV utilisé	Population ciblée (effectif) Pays	Bras offre renforcée de prévention « classique » + placebo <i>nb de contaminations observées / effectif</i>	Bras offre renforcée de prévention « classique » + ARV <i>nb de contaminations observées / effectif</i>	Résultats
PrEP orale continue	PARTNERS-PrEP™ <i>comprimé quotidien de TDF (Viread®) ou comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)</i>	couples hétérosexuels sérodifférents (partenaire infecté non-traité) en population à très forte prévalence (n=4758) Kenya, Ouganda	47/1584	bras TDF 18/1584 bras FTC/TDF 13/1579	réduction globale de l'incidence de 62 % à 73 % selon les ARV utilisés (différence entre les deux bras ARV non significative) <i>Remarque : en raison de ces résultats intermédiaires favorables, arrêt en 2011 du bras placebo (devenu non éthique) et réaffectation des participants aux deux bras ARV pour poursuite de l'essai avec objectif de comparer l'efficacité respective de la stratégie FTC/TDF vs TDF seul</i>
	TDF2™ <i>comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)</i>	hommes (55 %) et femmes (45 %) hétérosexuels séro-négatifs en population à très forte prévalence (n=1200) Botswana	24/599	9/601	- réduction globale de l'incidence de 63 % - fort impact de l'observance : réduction de 77 % en excluant les participants ayant interrompu la prise de traitement (ou placebo) pendant 30 jours ou plus
	FEM-PreP™ <i>comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)</i>	femmes hétérosexuelles séro-négatives en population à très forte prévalence (n=1951) Kenya, Afrique du Sud, Tanzanie	Les résultats intermédiaires montrent que l'essai ne pourra pas démontrer de différence significative entre le bras FTC/TDF oral et le bras placebo		→ interruption de l'essai

Type de PrEP	Essai <i>ARV utilisé</i>	Population ciblée (effectif) Pays	Bras offre renforcée de prévention « classique » + placebo <i>nb de contaminations observées / effectif</i>	Bras offre renforcée de prévention « classique » + ARV <i>nb de contaminations observées / effectif</i>	Résultats
Prep Orale	VOICE ^{III} <i>comprimé quotidien de TDF (Viread®) ou comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)</i>	femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence (n=5029) Afrique du Sud, Zimbabwe, Ouganda	Les résultats intermédiaires montrent que l'essai ne pourra pas démontrer de différence significative entre : - bras TDF oral vs bras placebo - bras gel vaginal 1 % TDF vs bras placebo		→ poursuite de l'essai uniquement avec le bras FTC/TDF oral vs bras placebo (<i>en cours, pas de résultats disponibles</i>). → interruption du bras TDF oral
Prep topique	CAPRISA 004 ^{II} <i>gel vaginal 1 % TDF</i>	femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence (n=889) Afrique du Sud	60/444	38/445	- réduction globale de l'incidence de 39 % - fort impact de l'observance : réduction de 54 % dans le sous- groupe utilisant le gel (ou placebo) dans plus de 80 % rapports sexuels

Quelle est la place de la PrEP

- Peu étudiée dans ce contexte
 - CROI 2012¹
- Mais réalisée en pratique...
 - Quel est le meilleur schéma ?
 - Etudes peu probables en Europe/USA

¹ Taylor et al. CROI 2012 – Abst 1061 - [PrEP-C: A Risk Reduction Strategy For HIV– Women with HIV+ Partners](#)



Le parcours

Options pour les couples avec infection VIH ayant un désir d'enfant

Quelles options ?

- Procréation médicalement assistée
- Procréation naturelle
- Adoption

Risques à considérer :

- Pour l'enfant : transmission mère-enfant, toxicité médics
- Pour le partenaire : transmission sexuelle
- Il n'existe pas de transmission père-enfant



En cas d'indication d'AMP

Parcours du patient VIH

- Les critères de prise en charge¹
 - Couple stable
 - Age de la conjointe < 43ans, FSH < 12 mUI/ml
ET
 - Infection « contrôlée »
 - CV stable > 3 mois
 - pas nécessairement indétectable
 - CD4 >200/mm³
 - sauf exception justifiée
 - Suivi trimestriel
 - Engagement du couple à avoir des rapports sexuels protégés pendant et après l'AMP, y compris pendant la grossesse et l'allaitement (quid avec nouvelles recommandations experts 2010 ?)


1. Arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation

Parcours du patient VIH


- Consultation gynécologue:
 - Bilan couple/ Examen gynécologique / Explication thérapeutiques/ Information risques TME
- Consultation biologiste
 - Bilan masculin / Explication des techniques/ Consentement
- Consultation infectiologue ± hépatologue
 - Bilan VIH / Examen clinique/ Information risques transmission et exposition de l'enfant aux ARV
- Consultation psychologue
 - Evaluation contexte psycho-social du couple

Parcours du patient VIH

- Consultations
- Bilans

 Réunion multi disciplinaire Risque Viral
avec les différents intervenants

Accord

 Réunion multidisciplinaire AMP
pour modalités (insémination, FIV etc...)

Les documents



La présence d'une infection virale nécessite la mise en place de précautions pour pouvoir réaliser une aide médicale à la procréation (AMP) en toute sécurité.

La démarche d'aide médicale à la procréation se fait en trois étapes

- Apprécier la possibilité d'aide médicale à la procréation. En effet, dans certains cas, il peut exister des contre-indications qui ne vont pas permettre d'entreprendre cette démarche. Ces contre-indications peuvent être liées à la maladie virale, à des problèmes psychologiques ou des problèmes immunitaires.
- S'il n'y a pas de contre-indication à l'aide médicale à la procréation, il est ensuite nécessaire d'envisager la faisabilité. Parfois, des problèmes de fertilité (que ce soit pour l'homme ou pour la femme) peuvent rendre cette aide impossible à mettre en place.
- Si l'aide à la procréation est possible et faisable, les différentes consultations et examens réalisés vont permettre de choisir les meilleures modalités.

En pratique, plusieurs consultations vont être nécessaires

■ **CECOS** : un médecin vous donnera des informations sur les différentes techniques d'AMP. Un premier spermogramme sera réalisé pour évaluer la fertilité de monsieur. En cas de séropositivité (VIH ou Hépatite C) pour monsieur, un second prélèvement, avec traitement du sperme et congélation, permettra la détection de la charge virale dans le sperme.

■ **Gynécologie** : cette consultation a pour but d'évaluer la fertilité du couple et de mettre en place les différents examens nécessaires à la réalisation de l'AMP. Il vous sera donné toutes les informations sur le déroulement des traitements et des techniques.



En cas de fécondation in vitro, vous aurez également une consultation d'anesthésie (pour la ponction des ovaires) qui a lieu sur le même site et dont le rendez-vous se prend au secrétariat de gynécologie.

■ **Psychologie** : la consultation avec la psychologue est un moment pendant lequel le couple peut faire le point (ensemble ou individuellement) sur son désir d'enfant, en lien avec les interrogations sur le risque viral.

C'est un temps de réflexion où l'histoire de la maladie est réactualisée par ce projet de parentalité.

Plusieurs rencontres peuvent avoir lieu à distance de la première consultation et au cours de l'assistance médicale à la procréation.

■ **Infectiologie** : en cas d'infection par le VIH, vous rencontrerez un médecin infectiologue qui discutera avec vous du risque viral lié à la procréation, d'éventuelles adaptations de traitement. Vous referez le point avec lui sur votre état immunitaire.

■ **Hépatologie** : en cas de co-infection par le virus de l'hépatite B ou par le virus de l'hépatite C, vous pourrez être vu en consultation par un hépatologue qui vous conseillera au plan thérapeutique en tenant compte des contraintes de la procréation médicalement assistée. En effet, certains médicaments ne peuvent pas être administrés lors de la grossesse et au cours de la procédure d'AMP.

Vous trouverez ci-dessous la liste des référents pour cette consultation multidisciplinaire d'aide médicale à la procréation à risque viral, ainsi que leurs coordonnées. Sur le plan, au verso, sont indiqués les différents lieux de consultation. Pour fixer les rendez-vous nécessaires, appelez le secrétariat du service des maladies infectieuses au 02 99 26 42 38.

Lorsque vous viendrez en consultations, pensez à prendre les documents médicaux qui sont en votre possession et demandez au médecin qui vous suit pour votre pathologie virale de faire un résumé de votre histoire médicale.

Infectiologie

Dr Cédric Arvieux

Service des maladies infectieuses et vaccination médicale

Secrétariat : 02 99 26 42 38

Lieu de consultation : **Hôpital Pontchaillou**, 2 rue Henri Le Goffic

• Bâtiment des urgences, 2^e étage, le mardi matin

• Hôpital de jour des maladies infectieuses, pavillon Claude Bernard, le jeudi soir.

Hépatologie

Pr Dominique Guyader

Service des maladies du foie

Secrétariat : 02 99 26 42 98

Lieu de consultation : **Hôpital Pontchaillou**, 2 rue Henri Le Goffic - pavillon Lannec.

Psychologie

• **Mme Elisabeth Bazantay**

Service des maladies infectieuses et vaccination médicale

Secrétariat : 02 99 26 42 38

Lieu de consultation : **Hôpital Pontchaillou**, 2 rue Henri Le Goffic - hôpital de jour des maladies infectieuses, pavillon Claude Bernard ;

• **Mme Sylvie Bagot**

Unité de médecine et biologie de la reproduction-CECOS

Secrétariat : 02 99 26 59 11

Lieu de consultation : **Hôpital Sud**, 16 bd de Bulgarie

Gynécologie et aide médicale à la procréation

Dr Marie-Christine Laurent

Unité de médecine et biologie de la reproduction-CECOS

Secrétariat : 02 99 26 67 09

Lieu de consultation : **Hôpital Sud**, 16 bd de Bulgarie.

CECOS

Pr Dominique Le Lannou

Unité de médecine et biologie de la reproduction-CECOS

Secrétariat : 02 99 26 59 11

Lieu de consultation : **Hôpital Sud**, 16 bd de Bulgarie.

Virologie

Dr Annick Ruffaut

Dr Anne Maillard

Unité de virologie.





Quelques situations cliniques

Couple P consultant pour désir d'enfant

- Mr P, 38 ans, pas d'enfant, VIH+ traité depuis 8 ans, CV<20 copies/ml
- Mme P, 36 ans, VIH-, nulligeste sans antécédent
- Mariés depuis 3 mois
- Rapports toujours protégés (5 ans)
- Ils envisagent d'avoir un enfant
 - Que leur dites-vous ?

Conditions de prise en charge en AMP (selon le Guide de Bonnes Pratiques de l'Agence de la Biomédecine, Arrêté du 3 août 2010)

A) Conditions habituelles d'accès à l'AMP

- ✓ couple stable, marié ou ayant une vie commune depuis >2 ans
- ✓ les 2 membres du couple vivants et en âge de procréer (femme < 43 ans)

B) Conditions particulières d'accès pour une AMP à risque viral

- ✓ information sur les alternatives « sans risque » (adoption, sperme de donneur)
- ✓ sexualité protégée
- ✓ prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée

Homme infecté par le VIH-1

- ✓ suivi régulier VIH, traité ou non, sans pathologie grave évolutive
- ✓ CD4 > 200/mm³, sauf exception médicalement justifiée,
- ✓ chez le sujet traité, ARN-VIH plasmatique stable dans les 6 mois avant AMP
- ✓ charge virale du liquide séminal < 100 000 copies/ml
- ✓ si charge virale détectable dans le liquide séminal, absence de détection de VIH dans la fraction finale de spermatozoïdes
- ✓ femme séronégative pour le VIH dans les 15 jours précédant l'AMP
- ✓ suivi sérologique 1-3-6 mois après l'AMP et si grossesse en période périnatale

AMP-VIH : résultats européens CREAThE (1989-2003)

	IIU	ICSI	FIV	TEC	Total	p
Couples	853	262	76	40	1231	
Cycles	2840	394	107	49	3390	
Taux de grossesse /cycle %	15.1	30.6	29	20.4	17.5	< 0.001
Accouchement/cycle %	11.5	15.8	20.8	14.3	12.3	< 0.05
Grossesse par couple %	42.5	43.1	38.2	25	41.9	> 0.05
Accouchement/couple %	35.1	21	26.3	17.5	30.9	< 0.01

Risque de contamination : 0 (IC 95% : 0 - 0.09%)

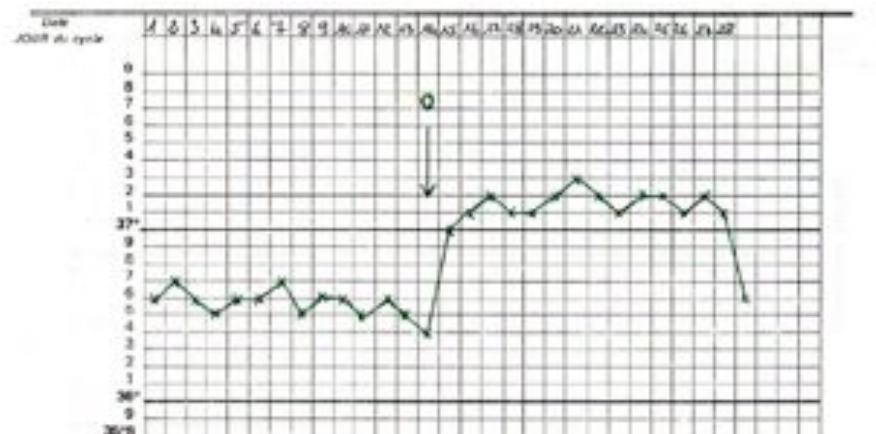
Couple P consultant pour désir d'enfant

- AMP après « lavage de sperme » = sécurité
- Couple à priori éligible
- Limites :
 - Taux d'échec
 - Lourdeur des procédures
 - Grossesses multiples (20%)
- Alternative : procréation naturelle
 - Décision « de couple » +++
- **Bilan pré-AMP à faire dans tous les cas**

Quelle exploration de la fertilité ?

Réserve ovarienne

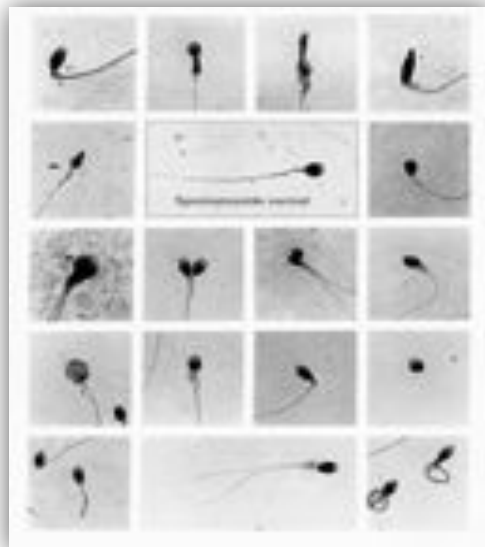
- Dosages 2 ou 3^{ème} jour du cycle : FSH/E2, AMH (Inhibine B)
- Échographie endovaginale : compte des follicules antraux
- Ne pas oublier la clinique : cycles, glaire ++



Spermocytogramme

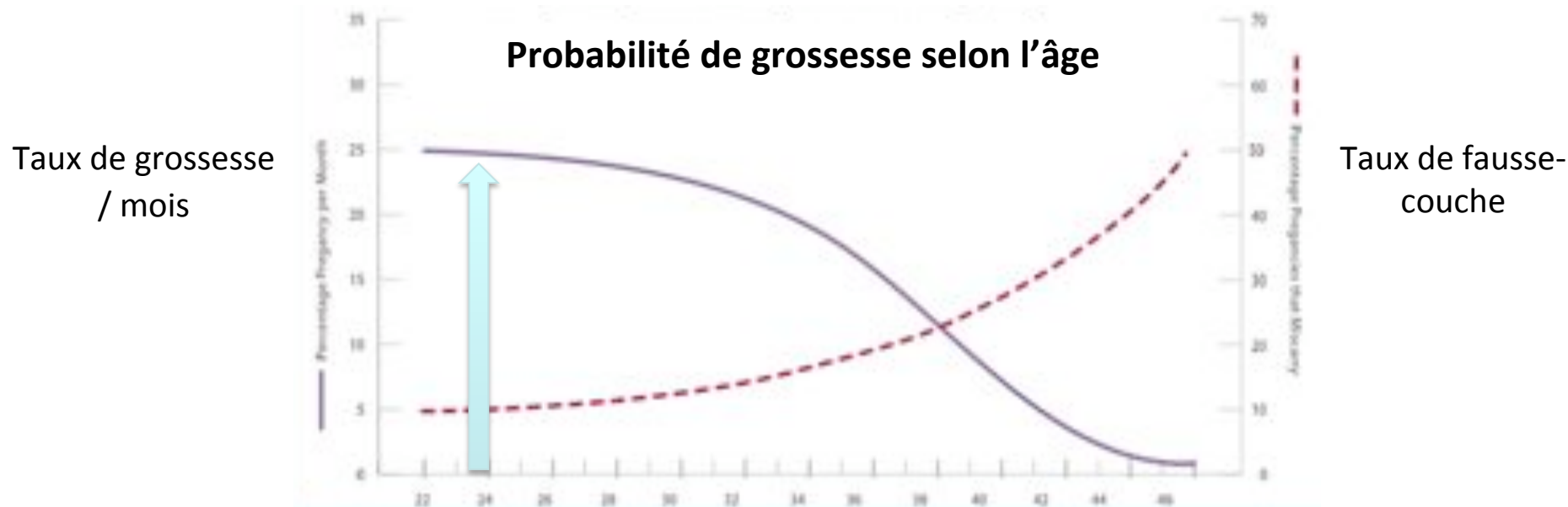


Paramètres normaux du sperme



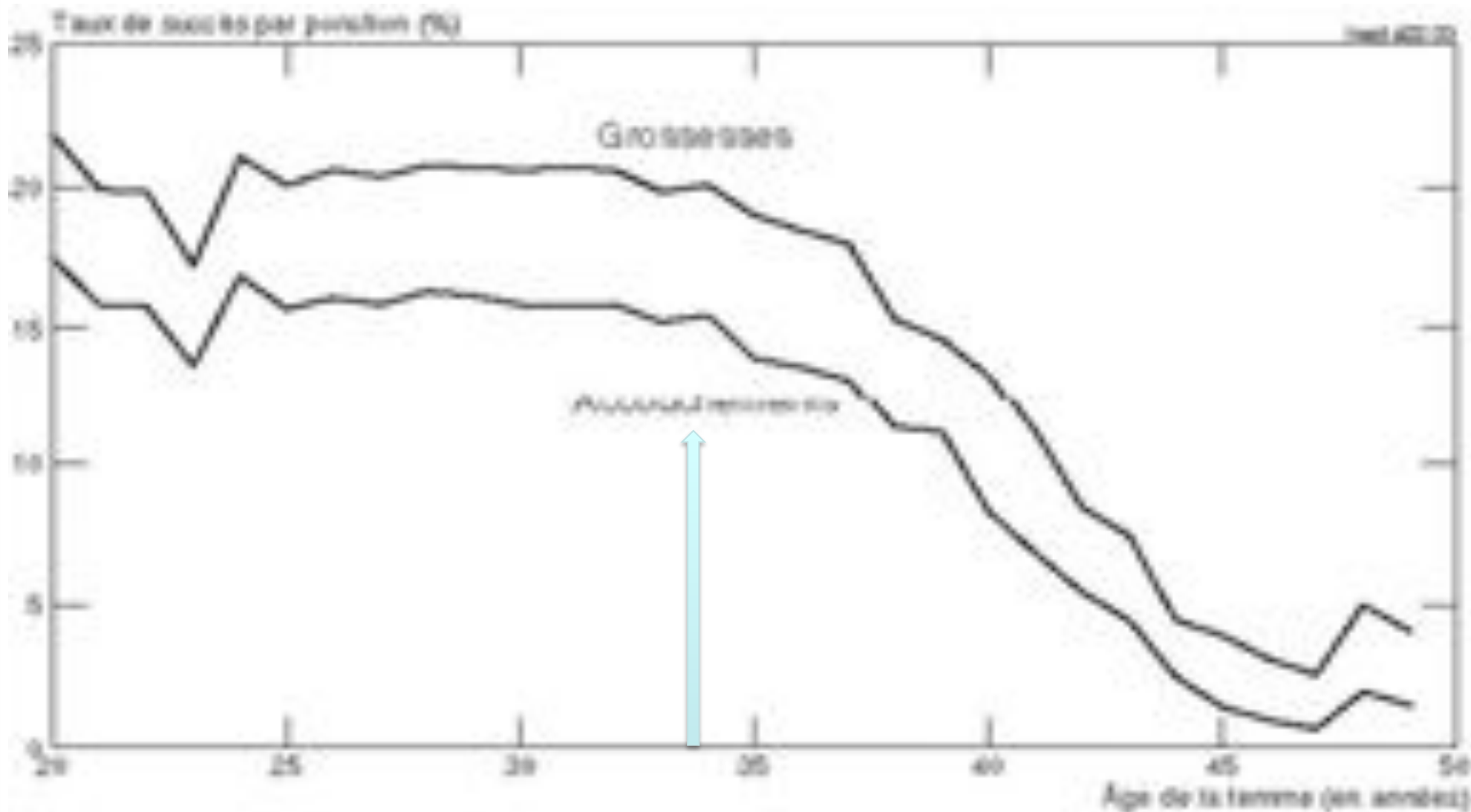
Volume	> 2 ml
pH	7,2 - 8
Nombre	> 20 millions / ml
Mobilité	> 50% de mobilité progressive
Morphologie	> 30% de formes normales
Vitalité	> 75% de formes vivantes
Agglutinats	Absence
Globules blancs	< 1 million/ml

Place de l'évaluation de la fertilité



- Intérêt des rapports ciblés : repérer la période pré-ovulatoire
- Explorer d'autant plus qu'il y a antécédents ou que l'âge augmente
- Dans les cas où l'AMP est récusée pour le motif d'insuffisance ovarienne, les couples ne devraient pas se tourner par découragement vers la procréation naturelle, pour une chance minime de grossesse.

Taux de grossesses en FIV selon l'âge de la femme (données FIVNAT 1990-1991 et 1997)



Facteurs de risque de transmission sexuelle du VIH

Liés au virus

- HIV-1 (vs HIV-2)

Liés aux partenaires

- **CV élevée**, CD4 bas (↗)
- Menstruation (↗)
- Inflammation génitale (↗)
- Génétique (Δ32 CCR5...) (↘)
- Circoncision (↘ risque chez l'♂)
- Ectropion (↗ le risque d'acquisition du VIH chez la ♀)
- Pénétration anale (↗)

Nombre de rapports



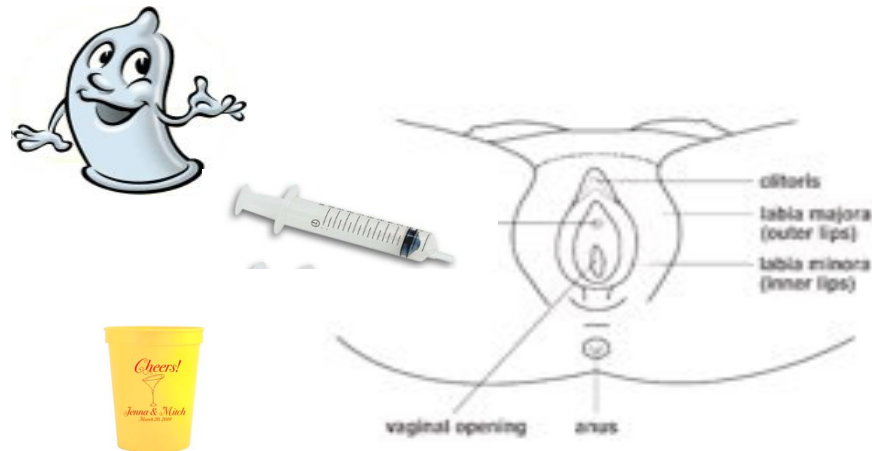
Mme A : désir de grossesse

- 31 ans, une IVG
- Infection VIH₁ connue depuis 3 ans, traitée par Atripla
- Contraception orale
- Tolérance et observance bonnes
 - CV < 20 copies/ml, CD4 = 420/mm³ (24%)
- Vit en couple depuis 2 ans
 - Compagnon VIH-
 - Rapports protégés

Ils veulent un enfant : que proposez vous ?

Femme VIH + / Homme VIH –

Point fort : « lorsque la femme est infectée par le VIH, la procréation naturelle est possible par auto-insémination »



Autres options :

- PMA en cas d'infertilité
- Rapports ciblés

Mme A

1. Modifier traitement
2. Arrêter la contraception
3. Bilan de fertilité
 - Poursuite rapports protégés et inséminations à domicile
 - Aborder la question des rapports ciblés/ovulation
 - Ou AMP en fn du bilan de fertilité

Mme A suite

- Atripla remplacé par 2IN + IP/R
- Examen gynéco RAS, courbe T, dosages hormonaux, écho : normaux
- Spermogramme normal
- Test post-coïtal (Hühner) normal

Hystérosalpingographie



Hydrosalpynx gauche

Conditions de prise en charge en AMP (selon le Guide de Bonnes Pratiques de l'Agence de la Biomédecine, Arrêté du 03 août 2010)

A) Conditions habituelles d'accès à l'AMP

- ✓ couple stable, marié ou ayant une vie commune depuis >2 ans
- ✓ les 2 membres du couple vivants et en âge de procréer (femme < 43 ans)

B) Conditions particulières d'accès pour une AMP à risque viral

- ✓ information sur les alternatives sans risque (adoption, sperme de donneur)
- ✓ sexualité protégée
- ✓ prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée

Femme infectée par le VIH-1

- ✓ suivi trimestriel VIH, traitée ou non, sans pathologie grave évolutive
- ✓ CD4 > 200/mm³, sauf exception médicalement justifiée
- ✓ si traitée, ARN-VIH plasmatique stable dans les 6 mois avant AMP
- ✓ homme séronégatif pour le VIH dans les 15 jours précédant l'AMP
- ✓ suivi obstétrical et prise en charge de l'enfant

AMP à risque VIH en France

Tableau AMP5 : Prise en charge des patients VIH+ (avec ou sans co-infection avec d'autres virus) en 2009

	Homme VIH+	Femme VIH+	Homme et femme VIH+
Tentatives *	650	299	95
Grossesses évolutives	102	31	10
Accouchements	86	23	9
Enfants nés vivants	96	25	10

* Inséminations, ponctions ou déconglations.

- Données de l'Agence de la Biomédecine
 - Augmentation de la proportion de femmes VIH+ (38%)
 - Taux de succès faibles : 10 %
 - Augmentation de la part de l'infertilité « classique »
- AMP : 2,4 % des enfants nés en France
- Femme séropositives dans ANRS-EPF (2005-2009)
 - 4 % des grossesses obtenues après traitement d'infertilité
- **Le risque viral représente moins de 1% des AMP**

Mme B

- 36 ans, suivie pour infection VIH depuis 3 ans
- Traitée par TDF/ABC/ATV/r : CV < 20 copies/ml, CD4 à 460/mm³ (22%)
- N'a jamais eu de grossesse, porte un stérilet, suivi gynécologique normal
- Vit avec un homme depuis un an, rapports avec préservatifs depuis le début de la relation, mais ne lui a jamais parlé du VIH

Elle vous demande de l'aide : que proposez vous ?

Situations hors des critères de l'AMP en France

- Conjoint non informé de l'infection VIH
- Pas de conjoint stable (en France)
- Femmes trop âgées (> 42 ans)
- Pathologie chronique évolutive (hépatite, cancer ..)
- Absence de couverture sociale (y compris AME)

Mme et M. M'B...

- Couple, tous deux infectés par le VIH
- Mme, 40 ans
 - traitée par ABC/3TC/NVP : CV 12500 c/ml, CD4 520
- Mr, 46 ans
 - Traité par TDF/FTC/EFV, CV < 20 copies/ml
- Rapports non protégés
 - pas de grossesse depuis 4 ans
- Très fort désir d'enfant exprimé
- **Que leur proposer ?**

Homme et femme VIH+

Reco (2010) conception naturelle acceptable (“risque négligeable” de surinfection)

avec précautions :

- Charge virale indétectable sous traitement chez les 2 conjoints
- Pas d’inflammation génitale
- Rapports non traumatiques



Conseil et prise en charge

Etape 2 : je vais avoir un enfant

Les enjeux

- Absence d'infection
 - Avoir une charge virale indétectable à la naissance
 - ...mais peut être un peu avant¹ ?
- Absence de toxicité
 - Paradoxe actuel
 - *Recommandation d'utiliser l'AZT, la molécule connue comme étant la plus toxique...*

1. Tubiana R et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). Clin Inf Dis 2010

Recommandations EACS

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

grossesse	
4. Patiente dont le suivi démarre après la 28 ^{ème} sem. de grossesse	4. Instaurer le TARV immédiatement
ou s'il existe un risque d'accouchement prématuré	
le TARV plus précocement si la charge virale est élevée	
plus tard 12 semaines avant l'accouchement) ; instaurer	

Recommandations EACS (2)

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.

Césarienne	Dans ce cas, accouchement par voie basse recommandé S34-S36 Bénéfice non démontré si l'ARN VIH < 50 copies/ml à
Dose unique de NVP durant le travail	Non recommandée

Quand débiter ?

When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery?

Phillip J. Read^a, Sundhiya Mandalia^b, Palwasha Khan^c,
Ursula Harrisson^b, Claire Naftalin^d, Yvonne Gilleece^d, Jane Anderson^c,
David A. Hawkins^b, Graham P. Taylor^e, Annemiek de Ruiter^a,
and the London HIV Perinatal Research Group

AIDS 2012, 26:1095–1103

- Pas 26 semaines pour toutes !
 - 26,3 semaines si CV < 10 000 copies/ml
 - 20,4 semaines si CV > 10 000 copies/ml
 - Tout de suite si CV > 100 000 copies/ml

Données CROI 2012 (Angleterre)

- Grossesses répétées au royaume uni¹
 - 2/5 femmes ont une indication immunologique de traitement à la 2^{nde}
 - RR x 5 d'avoir une CV détectable à l'accouchement en l'absence de traitement au début de la 2^{nde}
 - 5% ont des signes de sida lors de la seconde grossesse

¹ French, C. Repeat Pregnancies among HIV+ Women: Immunologic Status and Virologic Outcomes among Those Not on ART at Conception. CROI 2012, Abst 1019

Dans la cohorte EPF...

- Données des cohortes Copana, EPF et Primo¹
 - 1/3 des femmes qui débutent les ARV pendant la grossesse ont une CV > 50 cop/ml à l'accouchement
 - Facteur de risque ?
 - Traitement trop tardif +++
 - Autres facteurs « liés à la grossesse » non évidents

¹ Rachas, A. One Third of Women Beginning cART during Pregnancy Do Not Reach Undetectable Viral Load at Delivery: Does Pregnancy Affect Response to cART? CROI 2012, Abst 1021

Avec quelles molécules débuter

- Avant la grossesse
 - Que conserver ?
 - Tout sauf l'EFV et d4T/ddI
- Pendant la grossesse
 - IP
 - LPV/r, SQV/r, ATV/r, peu de données pour DRV/r¹
 - Non nucléosidiques
 - On est coincés !
 - EFV par enterré² ? Utilisable si besoin après le 1^{er} trimestre
 - Raltegravir
 - Peu de données
 - Et les nucléosides ?

1. Courbon, E. Safety, efficacy and pharmacokinetic of Darunavir/Ritonavir containing regimen in pregnant HIV-infected women – CROI 2012, Abst. 1021
2. Chersich, MF et al. Efavirenz use during pregnancy and for women of child-bearing potential. AIDS Res Th 2006
3. Ford, N et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. AIDS 2011

Les NRTI, plus toxiques¹ ?

ARV induces long-acting effects?

- Neurological symptoms **AZT +/- 3TC**
Blanche et al Lancet 1999
- Persistent hyperlactatemia **AZT +/- 3TC**
Noguera et al Ped Inf Dis J 2003
- Altered hematopoïesis **AZT +/- 3TC**
Lechenadec et al AIDS 2003
- Altered myocardial contractility **AZT +/- 3TC**
Lipshultz et al J Am Coll Cardiology 2011

¹ S. Blanche : Consequences of antiretroviral exposure for PMTCT : what have we learned? – CROI 2012

Les nucléosides

Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants

George K. Siberry^a, Paige L. Williams^{b,e}, Hermann Mendez^c,
George R. Seage III^d, Denise L. Jacobson^e, Rohan Hazra^a,
Kenneth C. Rich^f, Raymond Griner^e, Katherine Tassiopoulos^d,
Deborah Kacanek^e, Lynne M. Mofenson^a, Tracie Miller^f,
Linda A. DiMeglio^g, D. Heather Watts^a, for the Pediatric
HIV/AIDS Cohort Study (PHACS)

AIDS 2012, 26:1151–1159

- Cohorte PHACS (SMARTT)
 - 2 279 enfants... 2 006 avec poids de naissance...869 avec PC en plus...677 poids, taille et PC à un an !
 - Exposition au TDF évolutive : 14% en 2003, 43% en 2010 !
 - Comparaison TDF vs autres nucléosides
 - Pas de différence à la naissance et à 2 ans
 - Différence à un an : taille -5 mm; périmètre crânien -3,4 mm (p= 0.04 et 0.02)

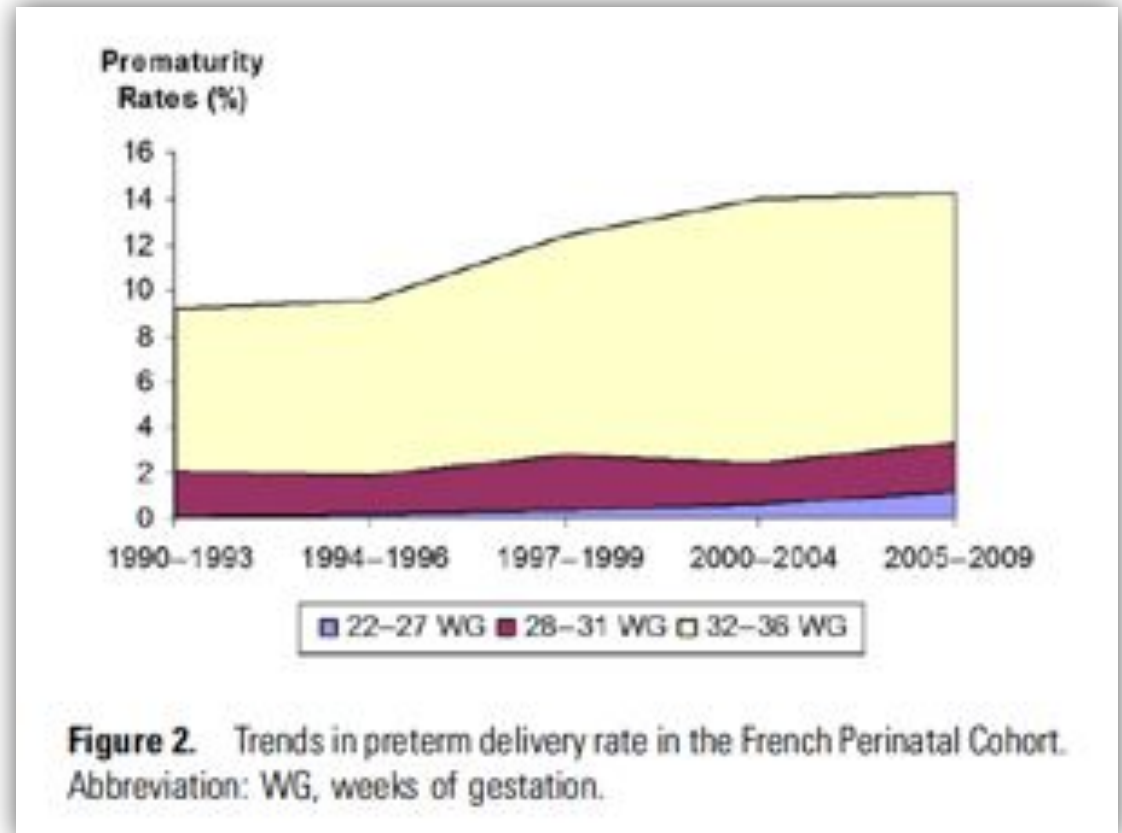
Les IP

- Données de PRIMEVA¹
 - Lopinavir/r vs trithérapie classique
 - débuté à 26 SA
 - chez des femmes n'ayant pas besoin de traitement pour elles-mêmes
 - Avec CV < 30 000 Copies/ml
 - Résultats
 - 105 femmes, randomisation 2/1
 - Un enfant contaminé (Gr contrôle, CV<200)
 - Moins d'intolérance en monothérapie
 - Moins de CV<50 cop/ml à l'accouchement en monothérapie

¹ Tubiana R et al., « LPV/r Monotherapy during Pregnancy for PMTCT of HIV-1 : The -PRIMEVA/ ANRS135 Randomized Trial, Pregnancy Outcomes », CROI 2011, Abstract # 125LB

Les IP

- Quelle implication dans la prématurité¹ ?
 - Essentiellement IP boosté par RTV
 - Autres facteurs « classiques »
- Pharmacologie
 - Peu de données pour un contrôle rapproché...



¹ Sibiude, J., J. Warszawski, et al. (2012). "Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost?" Clin Infect Dis 54(9): 1348-1360.

Toxicités, en résumé

- Antiprotéases
 - Accouchements prématurés
 - Utilisation sans réserve : LPV/r, ATV/r, SQV/r
 - Vigilance (pas assez de données) : DRV/r
 - Est-ce une raison pour modifier un traitement bien toléré ?
- Analogues nucléosidiques
 - Toxicité mitochondriale
 - Génotoxicité
 - Quelle est la moins toxique des molécules ?
 - TDF/FTC ?
- Non nucléosidiques
 - Efavirenz : ne pas changer au delà du 1^{er} trimestre

Modalités de suivi pendant la grossesse

À adapter selon les antécédents, co-infections, événements cliniques médicaux et obstétricaux, et les molécules employées.

	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
Traitement efficace, bien toléré	CD4/ARN-VIH* Bilan tolérance** Glycémie à jeun	CD4/ARN-VIH* Bilan tolérance** Glycémie postcharge***	Mensuel : ARN-VIH* Bilan tolérance**
Traitement débuté ou modifié en cours de grossesse	Bilan préthérapeutique comportant génotype de résistance avant traitement Bilan tolérance** Glycémie à jeun	Mensuel : CD4/ARN-VIH* Bilan suivi + tolérance** Glycémie postcharge***	Mensuel : CD4/ARN-VIH* Bilan tolérance** Dosage IP****

*En cas d'échec virologique, évaluation clinique, dosages IP, test génotypique de résistance

** NFS plaquettes, transaminases ALAT, lipase, créatinine

*** Dépistage du diabète gestationnel à 24-28 SA (selon les recommandations usuelles pour la femme enceinte) par hyperglycémie orale à 50 g ou 75 g de glucose

**** Le dosage d'IP peut être proposé 2 semaines après mise en route du traitement (absence de consensus à ce sujet, ainsi que sur l'éventuelle augmentation de posologie en cas de sous-dosage)



Conseil et prise en charge

Etape 3 : j'ai eu un enfant

Conclusions (1)

- En 2012, « l'aide médicale à la procréation » à risque viral passe par un conseil préconceptionnel +++ avant d'envisager les aspects « techniques » de la prise en charge.
- La question de la procréation doit être envisagée **très tôt** dans le parcours des personnes séropositives

Conclusions (2)

- La question des rapports non protégés doit être discutée avec les patients, avec une évaluation individuelle et objective du risque
- Un bilan de fertilité doit être réalisé précocement, quelle que soit la méthode envisagée
- La thérapeutique antivirale au cours de la grossesse va évoluer
 - Sortir de l’AZT
 - Prendre en compte le risque de prématurité
 - Traiter plus tôt

Merci !

Les diapos et la biblio :

<http://www.corevih-bretagne.fr>



The screenshot shows the website of COREVIH Bretagne. At the top, there is a logo with a red ribbon and the text 'COREVIH BRETAGNE'. Below the logo, the text 'Favoriser la prise en charge des personnes vivant avec le VIH' is displayed. A navigation bar contains links: 'Actualités', 'Réunions', 'Commissions', 'VIH en Bretagne', 'Coopération internationale', and 'Contacts Liens'. The main content area features a slide titled 'le CoreVIH en général'. Below the title, it says 'Retrouver ici tous les diaporamas :'. A bulleted list follows: 'Des présentations réalisées par les membres du COREVIH Bretagne' and 'Des présentations réalisées au cours des réunions de COREVIH'. Below the list, there is a date '1er juin 2012 : 4^{ème} Rencontre BMS Virologie Poitou-Charentes' and two links: 'Procréation et VIH en 2012' and 'Bibliographie au format EndNote'. At the bottom left, there is a small image of a booklet titled 'Desir d'enfant' and a logo with the letters 'BEI'. At the bottom right, there is a small image of a tunnel with lights.

COREVIH BRETAGNE

Favoriser la prise en charge
des personnes vivant avec le VIH

Actualités Réunions Commissions VIH en Bretagne Coopération internationale Contacts Liens

: le CoreVIH en général

Retrouver ici tous les diaporamas :

- Des présentations réalisées par les membres du COREVIH Bretagne
- Des présentations réalisées au cours des réunions de COREVIH

1er juin 2012 : 4^{ème} Rencontre BMS Virologie Poitou-Charentes

[Procréation et VIH en 2012](#) [Bibliographie au format EndNote](#)

Desir d'enfant

BEI

Back up

Grossesses, procréation



Procréation



- **Présentation d'un protocole de soins anglais**
 - Objectif : diminuer le risque de transmission lié à la procréation
 - Hommes +/- femmes –
 - CV <40 cop/ml
 - Rapports non protégés ciblé sur l'ovulation
 - **Prise de ténofovir/emtricitabine avant et après la période de rapport ciblés**
- **Grossesses répétées au royaume uni**
 - 2/5 femmes ont une indication immunologique de traitement à la 2^{nde}
 - RR x 5 d'avoir une CV détectable à l'accouchement en l'absence de traitement au début de la 2^{nde}
 - 5% ont des signes de sida lors de la seconde grossesse

Darunavir et grossesses

- Trois études, conclusions communes
 - bonne efficacité virologique et bonne tolérance de DRV/r en combinaison à d'autres ARV au cours de la grossesse
 - tous les nouveau-nés testés étaient non infectés par le VIH
 - ↘ de l'exposition plasmatique totale du DRV de 20 à 25 % entre le 1^{er} et le 3^{ème} trimestre et de 28 à 36 % entre le 2^{ème} trimestre et le post-partum
- Conclusions spécifiques :
 - Colbers : une CV plasmatique à 28 711 c/ml à l'accouchement chez une patiente inobservante
 - Courbon : chez des patientes majoritairement prétraitées (27/33), DRV/r 600/100 mg bid est à l'origine de C_{12h} efficaces et de CV à l'accouchement plus souvent < 50 c/ml que DRV/r 800/100 mg qd

Facteurs associés au non-contrôle de la CV VIH à l'accouchement dans l'étude IMPAACT P1025

- Population étudiée (n = 1 070)
 - femmes devant accoucher entre 10/2002 et 12/2010
 - CV mesurée dans les 2 semaines précédant l'accouchement
 - premier traitement ARV commencé pendant la grossesse
 - date d'accouchement connue
- A l'accouchement 18 % des femmes ont une CV > 400 c/ml

Facteurs associés à CV > 400 c/ml à l'accouchement

	OR ajusté (IC 95 %)	p
Afro-américaine (vs autres)	2,45 (1,67 - 3,59)	< 0,001
Etudes secondaires non achevées	1,63 (1,12 - 2,38)	0,001
Multiparité	2,15 (1,42 - 3,24)	< 0,001
CV pré-ARV > 4 log ₁₀ c/ml	3,80 (1,72 - 8,40)	0,002
CD4 pré-ARV < 200/mm ³	2,12 (1,23 - 3,66)	0,04
Traitement ARV avec IP sans ritonavir	1,55 (1,04 - 2,31)	0,015
Traitement ARV débuté au 3 ^{ème} trimestre (vs 1 ^{er})	2,92 (1,61 - 5,31)	0,001
Sida	2,41 (1,37 - 4,24)	0,009
Interruption traitement > 1 jour vs pas d'interruption	3,16 (1,75 - 5,71)	< 0,001

Mortalité des enfants non infectés par le VIH nés de mère VIH+ dans la cohorte périnatale française (ANRS CO1/11)

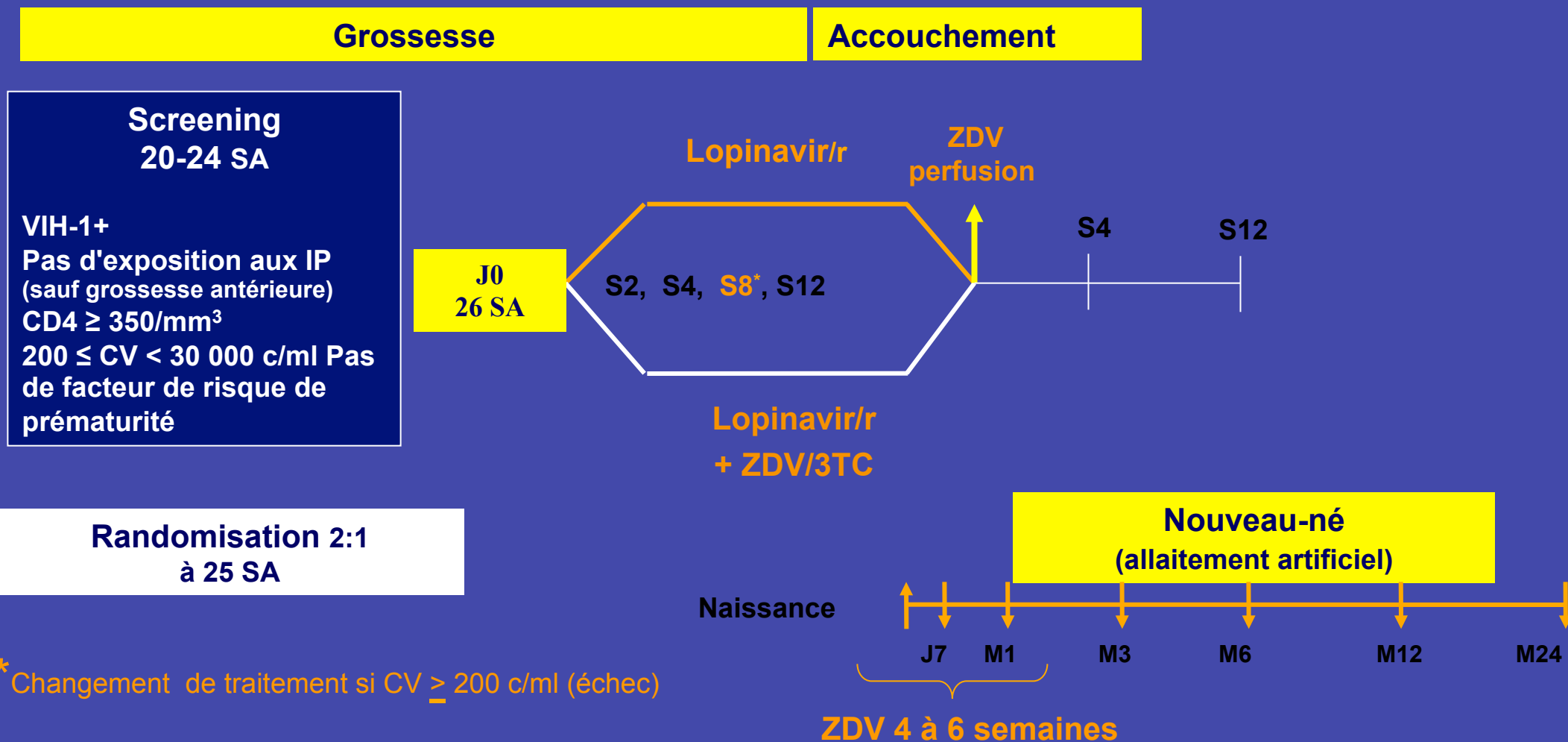
- Population étudiée : 11 358 enfants
 - non infectés par le VIH
 - nés vivants après 22 SA entre 1997 et 2010
 - de mère VIH+ incluse dans un site métropolitain de l'EPF
- Taux de mortalité infantile (TMI) = n décès avant 1 an/1 000 naissances

	TMI population générale France	Toutes naissances		
		n	TMI brut	IC 95 %
1997-1999	4,5	1 850	9,0	5,5 - 14,6
2000-2004	4,1	4 580	7,7	5,5 - 10,8
2005-2009	3,6	4 928	5,2	3,5 - 7,8
1997-2009	4,0	11 358	6,9	5,5 - 8,6

- TMI = 7,9/1 000 pour les prématurés modérés (32 - 36 SA)
- TMI = 121/1 000 pour les grands prématurés (< 32 SA)

Etude PRIMEVA/ANRS135 : LPV/r vs LPV/r + ZDV/3TC au cours de la grossesse (1)

Schéma de l'essai



Etude PRIMEVA/ANRS135 : LPV/r vs LPV/r + ZDV/3TC au cours de la grossesse (2)

Analyse de l'efficacité à S8 et à l'accouchement (ITT – M = E)

	Monothérapie (n = 69)			Trithérapie (n = 36)			
	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	p
CV à S8							
< 200 c/ml	61	88,4	78,4-97,6	34	94,4	81,3-99,3	0,18
CV max (c/ml)		6900			1901		
LPV C _{min} Médiane (IQR), ng/ml	51	4185	2460-5970	26	3435	2914-4180	0,2
CV à l'accouchement							
< 200 c/ml	63	91,3	82,0-96,7	35	97,2	85,5-99,9	0,41
< 50 c/ml	55	79,7	63,3-88,4	35	97,2	85,5-99,9	0,01
CV max (c/ml)		890			2118		
Transmission VIH	0	0,0	0 - 5,2	1	2,8	0,07 - 14,5	0,34