



# Grossesses

## Co-infections par les virus des hépatites B & C

*Journées TEC en COREVIH – 16 juin 2017*

*Docteur Cédric Arvieux – CHU de Rennes*

# Objectifs pédagogiques

- Savoir expliquer les grandes phases de prise en charge de la grossesse chez une femme séropositive
- Savoir repérer dans les dossiers les déviations par rapport aux recommandations en cours
- Être en capacité de générer un contrôle de qualité de prise en charge sur les paramètres « grossesse » d'une patiente infectée par le VIH
- Être en capacité de suivre les paramètres thérapeutiques chez une personne co-infectée VIH/VHC ou VIH/VHB et alerter en cas de déviation

# QUIZZ PRÉALABLES

En cas de prise en charge selon les recommandations actuelles en France, le risque de transmission à l'enfant est de :

1. 70%
2. 50%
3. 20%
4. 10%
5. 5%
6.  $\leq 1\%$

En cas de prise en charge selon les recommandations actuelles en France, le risque de transmission à l'enfant est de :

1. 70%
2. 50%
3. 20%
4. 10%
5. 5%
6.  $\leq 1\%$

# Adelaïde

- Adelaïde est séropositive et elle vient voir l'équipe médicale de votre établissement car elle n'en avait parlé à personne... quand elle arrive à la première consultation, elle est enceinte de 6 mois !

En France, concernant le dépistage pendant la grossesse :

1. Il est peu utile avant le 3<sup>ème</sup> trimestre
2. C'est une obligation réglementaire du médecin
3. Il est d'autant plus pertinent qu'il est réalisé précocement au cours de la grossesse
4. Il est obligatoire pour la femme (elle est obligée de s'y soumettre) lors du second trimestre
5. Il faut également dépister le futur père

En France, le dépistage pendant la grossesse est :

1. Il est peu utile avant le 3<sup>ème</sup> trimestre
2. C'est une obligation réglementaire du médecin
3. Il est d'autant plus pertinent qu'il est réalisé précocement au cours de la grossesse
4. Il est obligatoire pour la femme (elle est obligée de s'y soumettre) lors du second trimestre
5. Il faut également dépister le futur père



# Pour le traitement antirétroviral d'Adelaïde

1. On attendra le 8<sup>ème</sup> mois pour éviter la toxicité des ARV
2. Elle arrive à temps, on ne traite pas avant le 6<sup>ème</sup> mois
3. Elle arrive trop tard, il n'y a plus rien à faire
4. Elle aurait dû être traitée dès la fin du 1<sup>er</sup> trimestre, voire avant si la charge virale est élevée
5. Pour éviter la toxicité, on ne prescrira qu'une monothérapie

# Pour le traitement antirétroviral d'Adelaïde

1. On attendra le 8<sup>ème</sup> mois pour éviter la toxicité des ARV
2. Elle arrive à temps, on ne traite pas avant le 6<sup>ème</sup> mois
3. Elle arrive trop tard, il n'y a plus rien à faire
4. Elle aurait dû être traitée dès la fin du 1<sup>er</sup> trimestre, voire avant si la charge virale est élevée
5. Pour éviter la toxicité, on ne prescrira qu'une monothérapie

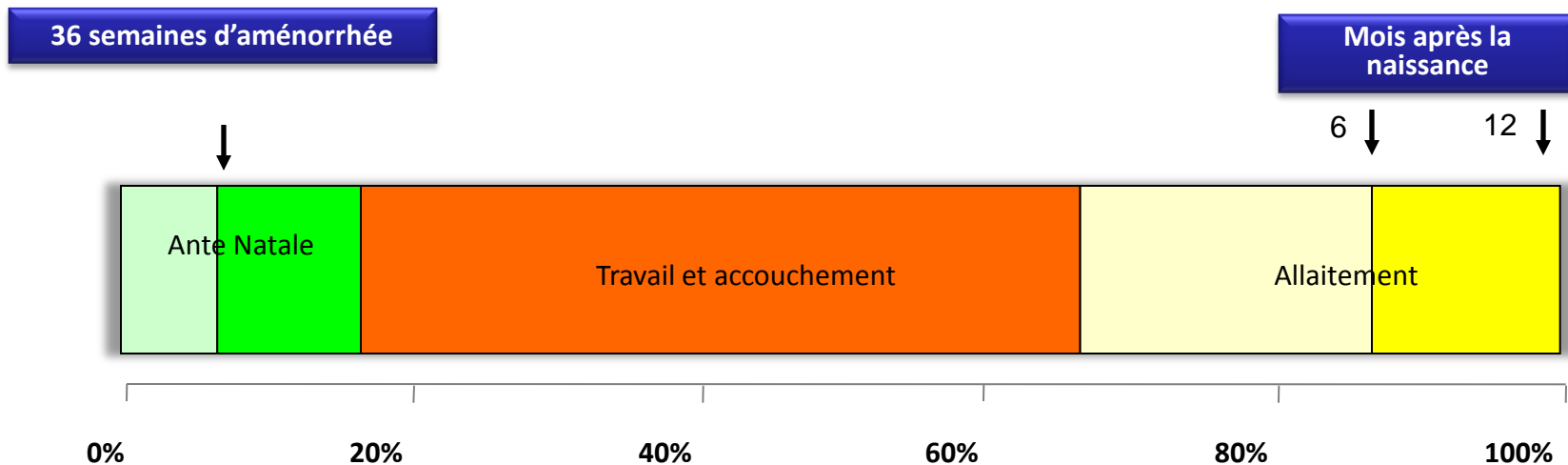
# Grossesse et VIH

## Évolution du discours médical

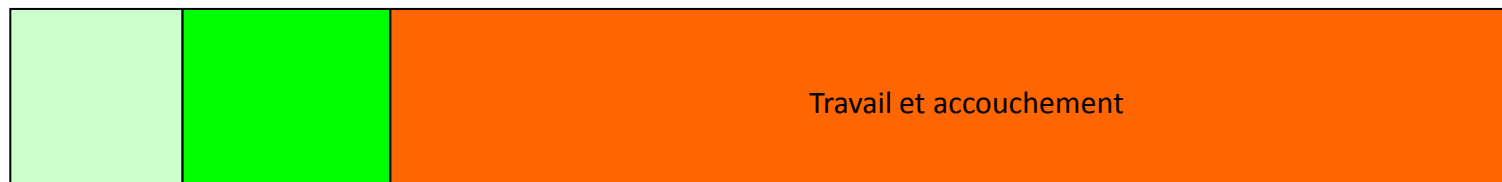
- Avant 1990 : pas de prévention, grossesse « interdite », **sujet tabou...**
- 1994 : prévention par **AZT**
- 1996-1999 : multithérapies et **contrôle virologique**
- 2001 : **AMP**
- 2007 : Effet **TasP**
- 2010 : réduction de la transmission **< 1%**
- 2016 : CV indétectable avant la conception = **Zéro transmission**

# Moment de la transmission du VIH de la mère à l'enfant

En dehors de la transfusion de sang contaminé, la transmission mère-enfant pré et per-partum est le plus élevé des modes de transmission connus : 22,6 %

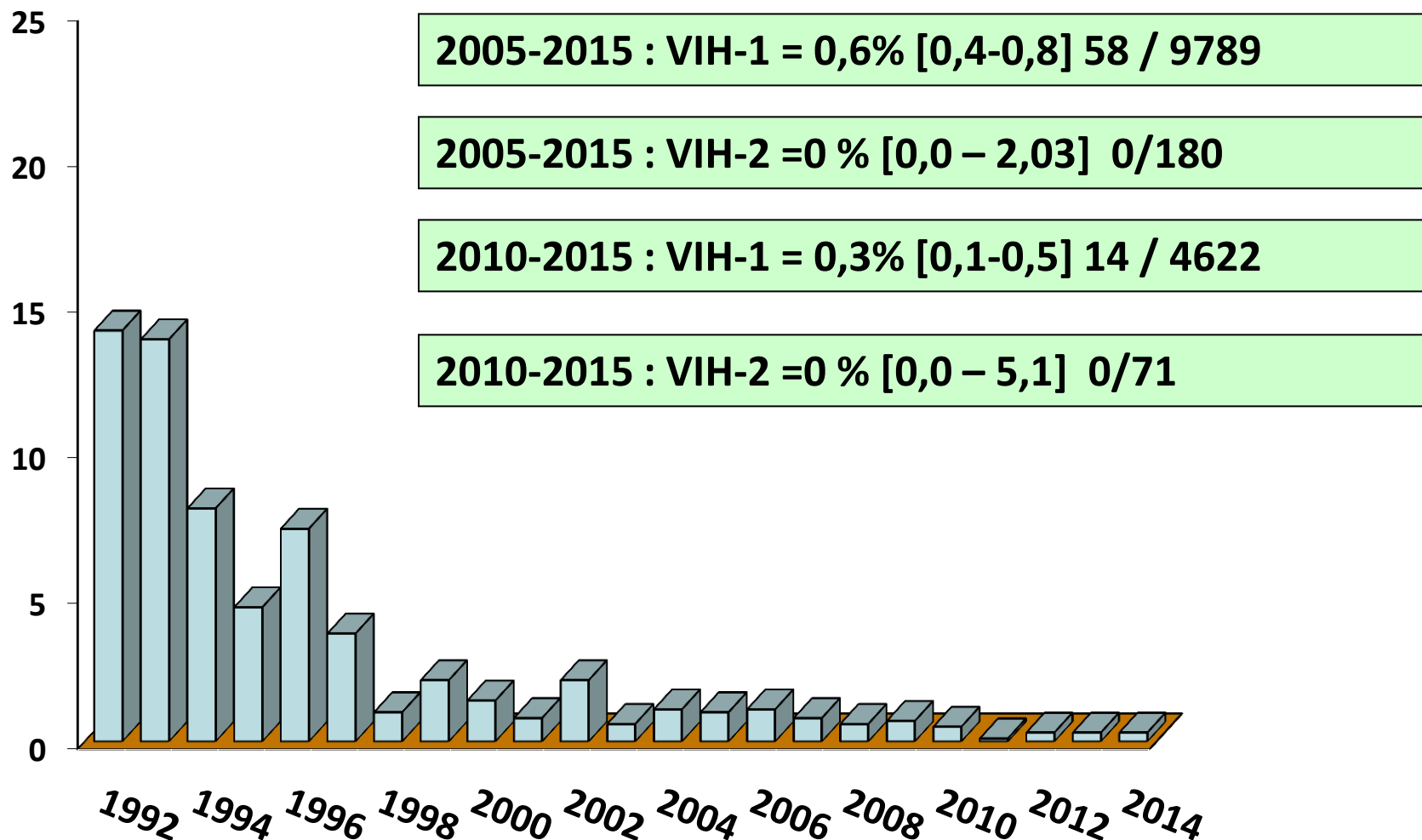


La moitié des infections ont lieu au moment de l'accouchement, et au moins 1/3 au moment de l'allaitement



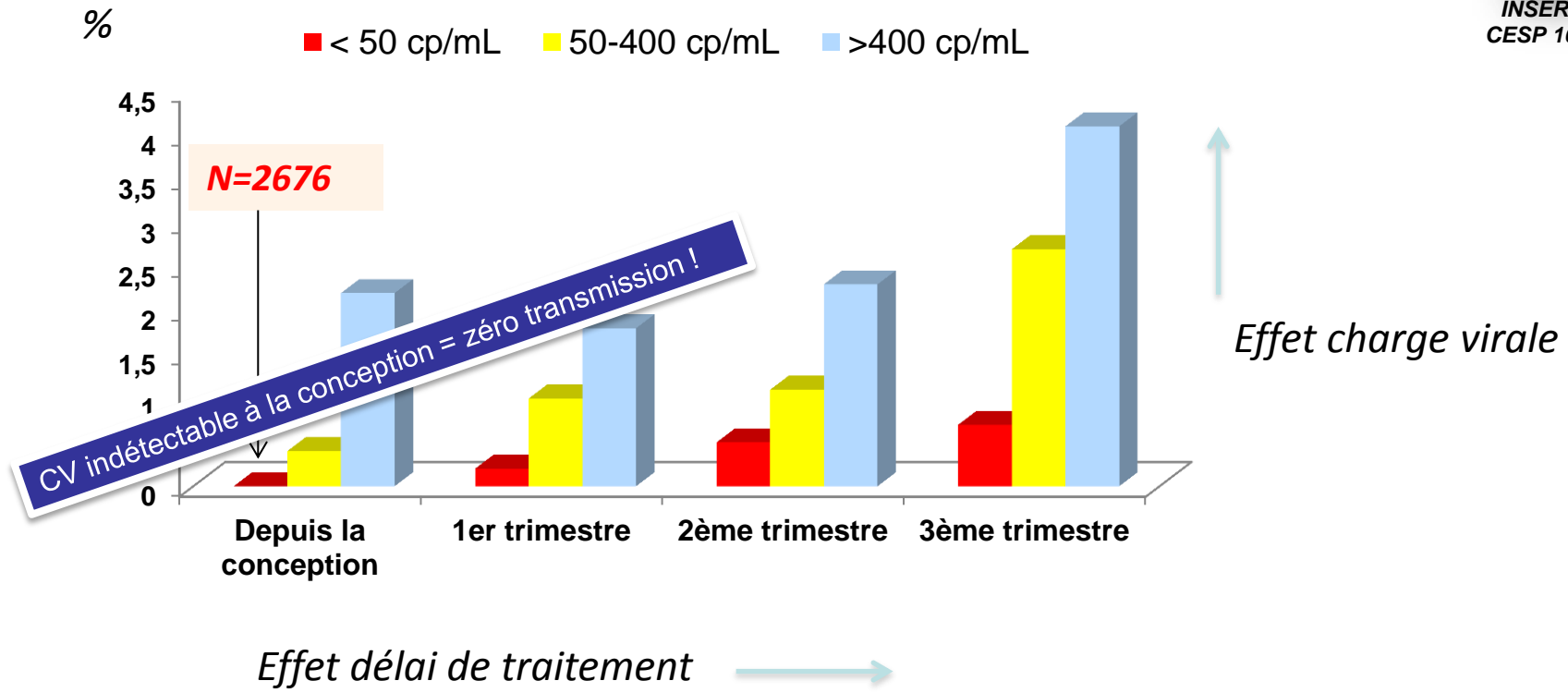
En l'absence d'allaitement

# Évolution des taux de transmission mère-enfant 1992 - 2014



EPF (ANRS CO01-CO11) données  
2016

# Taux de TME sous multithérapie selon le moment de début de traitement et la charge virale à l'accouchement, 2000-2010



ART débuté avant conception et CV <50 : TME = 0% [0.0 - 0.1]

# Traitement antirétroviral et grossesse

Consultation  
préconceptionnelle

séropositivité connue

dépistage prénatal

traitée

non traitée

**Antirétroviraux**

charge virale

< 400

≥400

Pas de perf AZT (sauf 50-400)  
Voie basse

Perf AZT  
Césarienne programmée

Nevirapine ou AZT chez le bébé

Trithérapie  
chez le bébé

# Avant même la grossesse : désir d'enfant

- **Prise en charge préconceptionnelle du couple**
  - **Débuter un traitement ARV**
    - **chez la femme l'adapter en vue de la grossesse**
  - Vaccinations à jour, notamment rubéole chez la femme, coqueluche chez le couple
  - Supplémentation acide folique chez la femme
  - **En cas de co-infection C chez la future mère**
    - **Traitement anti-VHC avant la grossesse**
- **Procréation naturelle**
  - **Obtenir une charge virale indétectable > 6 mois sous traitement**



# Antirétroviraux et grossesse

- D'un côté
  - Un bénéfice majeur sur le risque de transmission et la morbidité
    - TME : 22,6% → <1%
  - Un bénéfice majeur sur la mortalité
- D'un autre côté
  - Toute exposition in utero d'un enfant à un traitement peut être potentiellement toxique... et parfois très tardivement
    - Ex : Distilbène et malformations génitales/cancers
  - Principe de précaution
  - Principe de rapport bénéfice risque

# Les connaissances sur la toxicité foétale des ARV

- Une seule molécule dans le collimateur... français !
  - Efavirenz
    - Description d'anomalies de fermeture du tube neural chez l'animal
    - Pas d'observations similaires chez l'Homme
    - Molécule recommandée en 1<sup>ère</sup> intention dans les grossesses par l'OMS et contre-indiquée en France.
- Autres molécules
  - Tenofovir
    - Impact modéré à minime (mais réel) sur la croissance osseuse *in utero*
  - Les IP entraînent des accouchements plus précoces

# Grossesse : choix des antirétroviraux

- **Premier choix : 2 INTI + IP/ritonavir (All)**
  - INTI : abacavir + lamivudine (All), ou ténofovir + emtricitabine (All), ou zidovudine + lamivudine (BI)
  - IP/r: darunavir (All), atazanavir (All) ou en alternative lopinavir (BII)
- **Femmes pas encore sous ARV**
  - **débuter le plus précocement possible (All)**
- Femmes prenant un traitement avant d'être enceinte :
  - **Pas d'efavirenz avant 12 semaines d'aménorrhée (SA)**
  - Privilégier les ARV premier choix
  - **Remplacer les ARV récents non recommandés** sauf nécessité pour tolérance ou efficacité (AIII) ;
- Début tardif (au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse)
  - Envisager **renforcement** par raltégravir ou enfuvirtide

# Voie de recherche

- La grossesse modifie la pharmacologie des médicaments
  - Intérêts des dosages
  - Majoration posologique en fin de grossesse (?)
- Monothérapie chez les femmes dont la charge virale est bien contrôlée
  - Principes
    - Conserver une efficacité sur la charge virale
    - Diminuer le risque d'exposition aux autres ARV
  - Exploré avec le lopinavir (kaletra®)
  - En cours avec le darunavir (Prezista®)
    - Etude ANRS **MONOGEST**

# Accouchement

- Voie basse lorsque  $CV < 50$  c/mL autour de 36 SA (AII)
- **Césarienne** prophylactique à 38-39 SA lorsque  **$CV > 400$  c/mL** (AI)
  - Évaluer au cas par cas lorsque CV entre 50 et 400 c/mL, en envisageant un renforcement du traitement ARV et un contrôle rapproché (BIII)
- **Perfusion de zidovudine** seulement si  **$CV > 50$  c/mL** (BII) ou en cas de complication obstétricale, telle qu'un accouchement prématuré, une hémorragie ou une chorio-amnionite (BIII)

# Prise en charge du nouveau-né

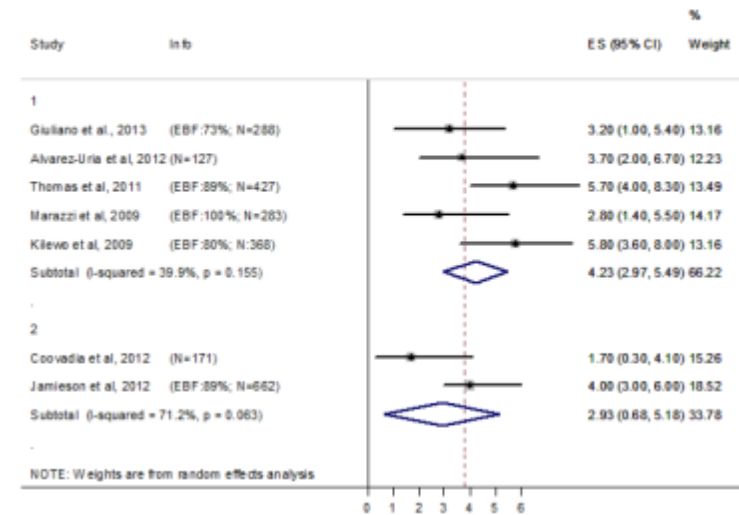
- **Traitement du nouveau-né**
  - Le plus tôt possible
- **En cas de prise en charge optimale pendant la grossesse**
  - **Névirapine x 1** pendant **2** semaines, une seule prise (nouveau-né 2015)
  - Ou **AZT x 2** pendant **4** semaines, deux prises
- **En cas de prise en charge non optimale**
  - Renforcer la prophylaxie du nouveau-né si CV > 400 cop/mL
- **Mise en place du calendrier vaccinal en vigueur sans retard**
  - Sauf BCG : après le diagnostic de non contamination
  - Schéma renforcé pour le vaccin anti-pneumococique conjugué (schéma 3+1)
- **Poursuite de la vigilance du suivi de la toxicité potentielle des inhibiteurs nucléosidiques de la RT (neurologique, cardiaque...).**

# Allaitement



- L'allaitement maternel protégé diminue le risque de transmission
  - Pas de risque zéro démontré
- Exposition aux ARV via l'allaitement maternel mal connue
- Mais importance culturelle et sociale
- En pratique
  - **En parler**
  - Expliquer pourquoi, en France, le rapport bénéfice/risque est **plus en faveur de l'allaitement artificiel**

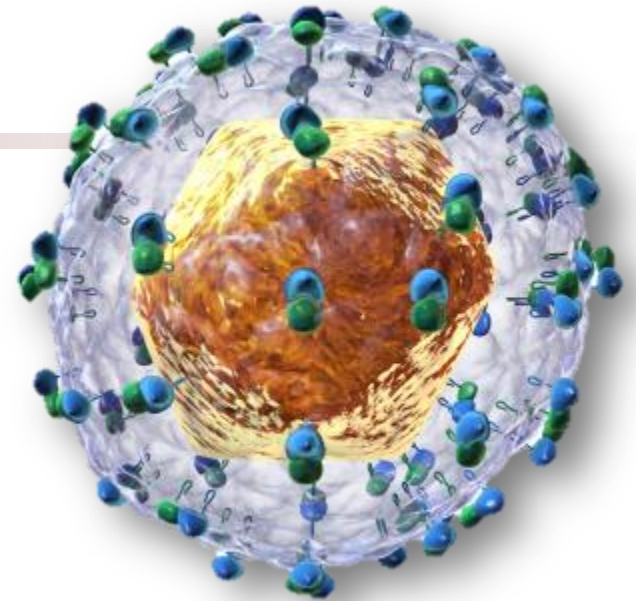
**Figure 5.** Transmission rates at 12 months of age, with 95% confidence intervals, in children who were breastfed and whose mothers were on ART.  
Group 1: Overall transmission.  
Group 2: Postnatal transmission between 4/6 weeks and 12 months of age



# En pratique, grossesse et VIH

- **Dépister** précocement future mère et FUTUR PERE
- **Traiter tôt**
  - Si possible en **préconceptionnel**
- Peu d'options thérapeutiques validées
  - 2 INTI + darunavir/r
  - 2 INTI + raltegravir
- **Suivi rapproché** pendant la grossesse
- **Traitement de l'enfant** à l'accouchement et 2-4 semaines après
- **Eviter l'allaitement maternel**





# LES CO-INFECTIONS PAR LES VIRUS DES HÉPATITES

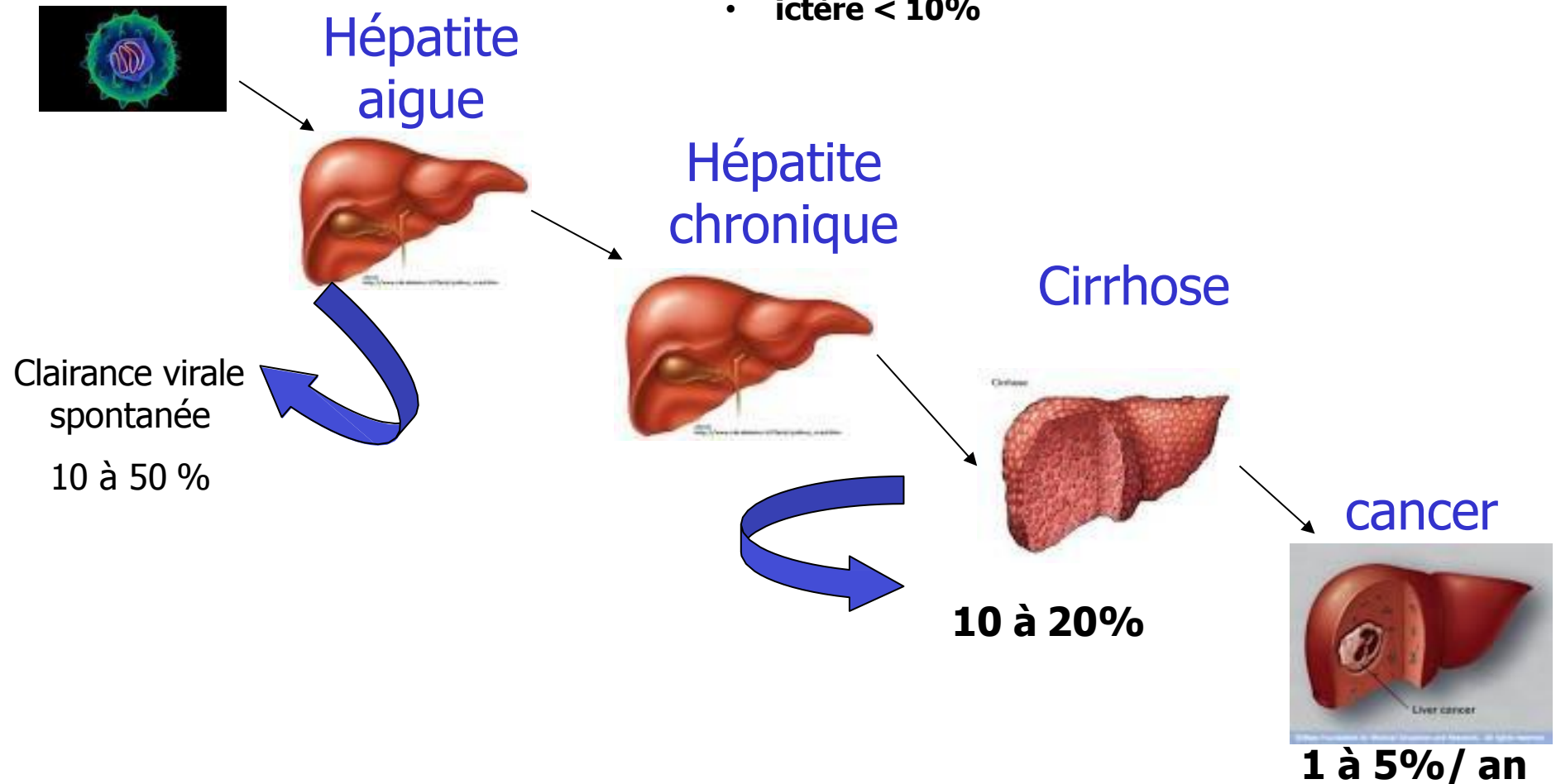
Co-infection VIH et hépatite C

# **PETIT RAPPEL : LE CONTEXTE**

# Petit rappel : évolution naturelle

- Conséquence clinique de l'hépatite C

- **Asymptomatique 90%**
- **ictère < 10%**



# Facteurs influençant l'évolution naturelle

## Hépatite chronique



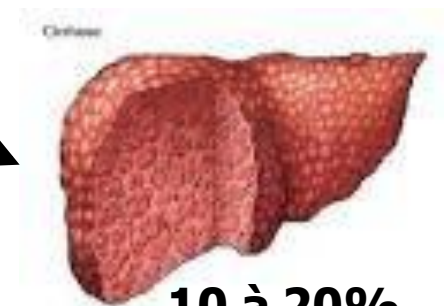
Sexe masculin

Age élevé

Alcool

Syndrome métabolique

Coinfection VIH, VHB



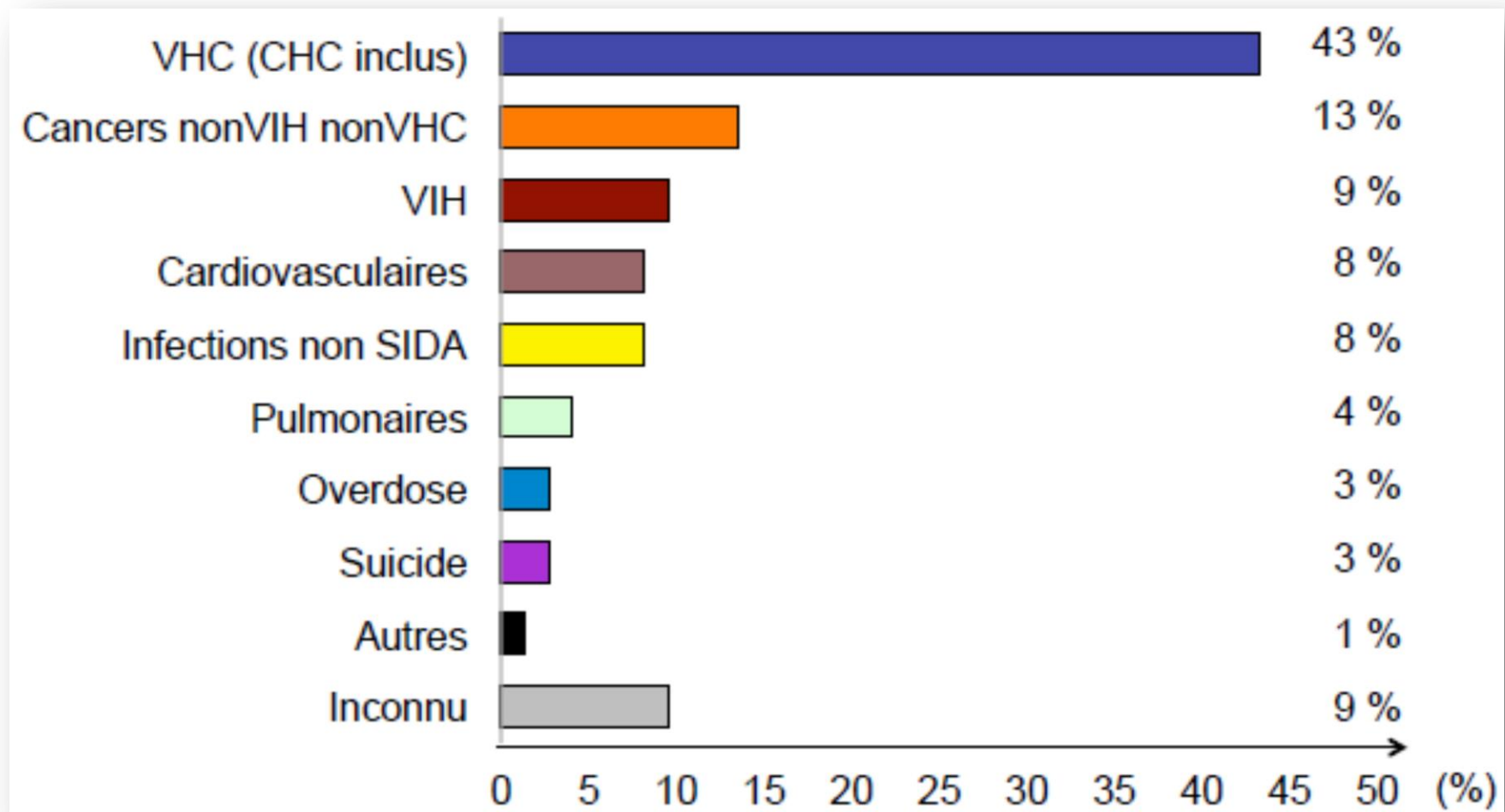
10 à 20%

**Cirrhose**

# Conséquences cliniques du VHC

- 2<sup>nde</sup> cause de cirrhose et de cancer du foie en France
- 2<sup>nde</sup> cause de transplantation hépatique
- 2600 décès/an en France

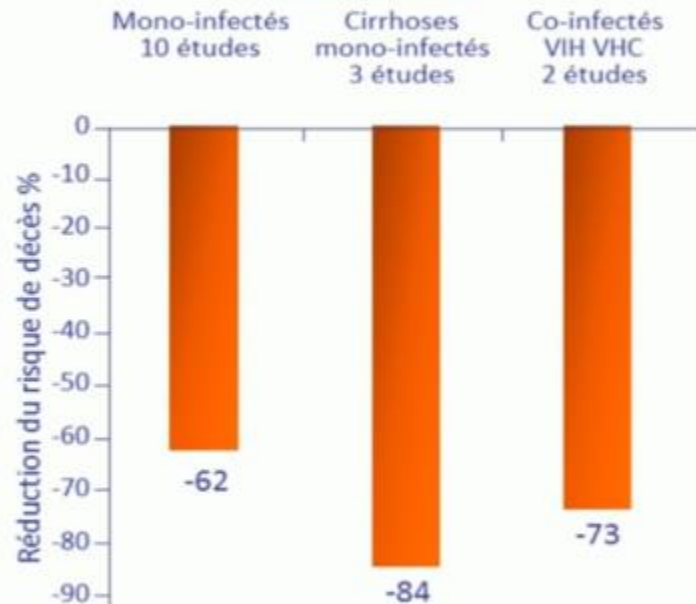
# Causes des décès dans la cohorte de co-infectés HEPAVIH



# Effet du traitement du VHC sur la survie

La RVS est associée à une amélioration de la survie : méta-analyse de 34 563 patients

Effet de la RVS sur le décès  
(toute cause)



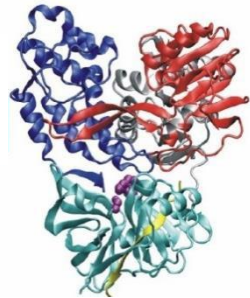
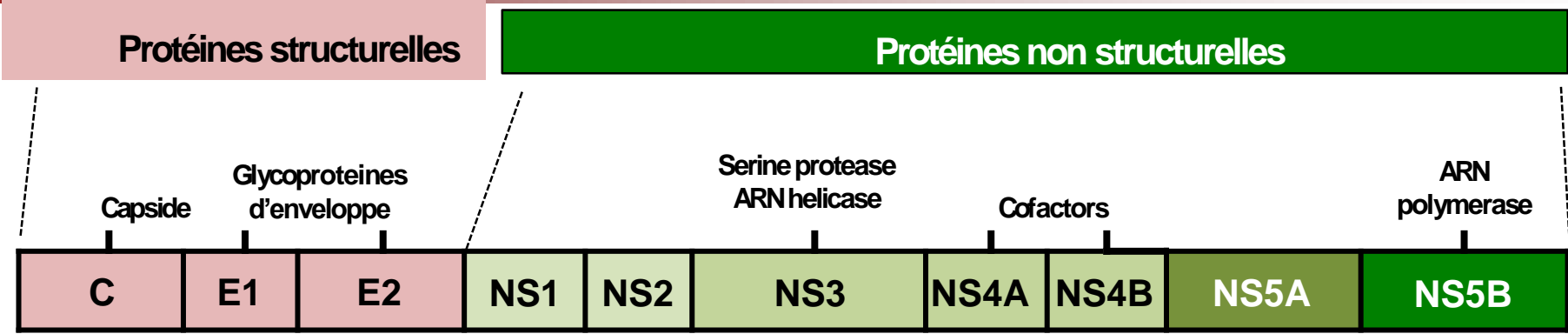
Hill AM, Royaume Uni, AASLD 2014, Abs. 44 actualisé

Co-infection VIH et VHC

# LA RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE

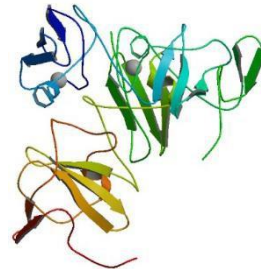


# Les antiviraux à action directe



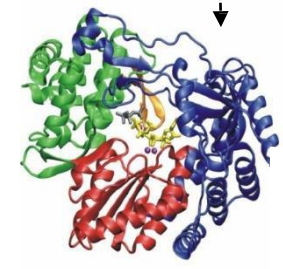
Inhibiteurs de Protéase  
« ...previr »

- Simeprevir
- Paritaprevir
- Grazoprevir
- Voxilaprevir
- Glecaprevir



Inhibiteurs de NS5A  
« ...asvir »

- Daclatasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Elbasvir
- Velpatasvir
- Pibentasvir
- Ruzasvir



Inhibiteurs de Polymerase  
« ....buvir »

- Nucs  
Sofosbuvir  
Uprifosbuvir

- Non-Nucs  
Dasabuvir

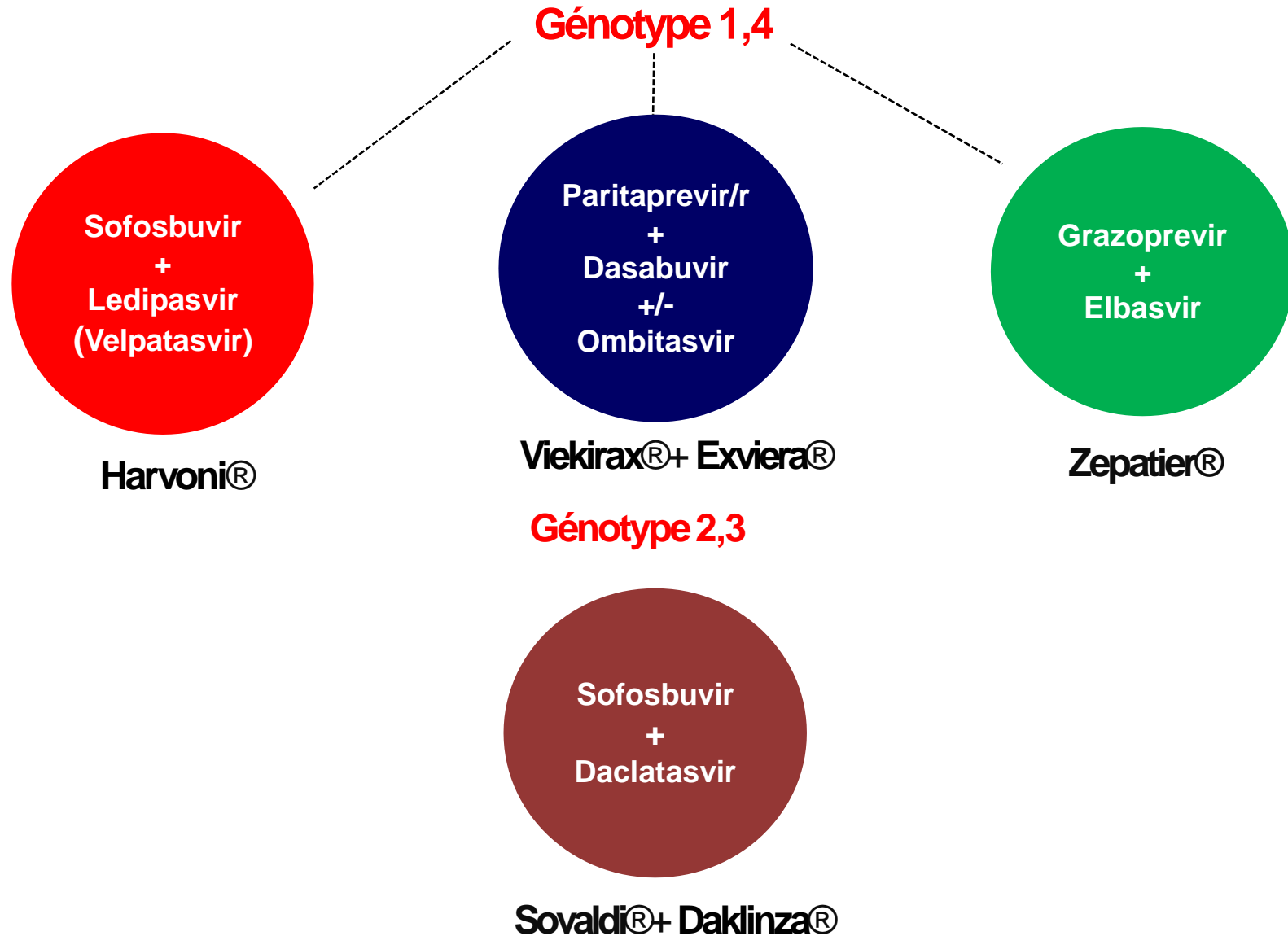
# Contexte

- Une maladie dont les complications surviennent tardivement
  - Primo → Cirrhose : 39 ans
- Des traitements hors de prix
  - Fin calcul des firmes pour établir un coût totalement prohibitif mais... acceptable
    - 90 000 € → 41 000 (sovaldi) → 28 732€ (Zepatier : grazoprevir/elbasvir)
- → Des indications savamment pesées...

Hépatite C et VIH

# LES NOUVEAUTÉS 2017

# Principales combinaisons en 2017 +/- Ribavirine



# Elargissement des indications (JO 11-06-2016)

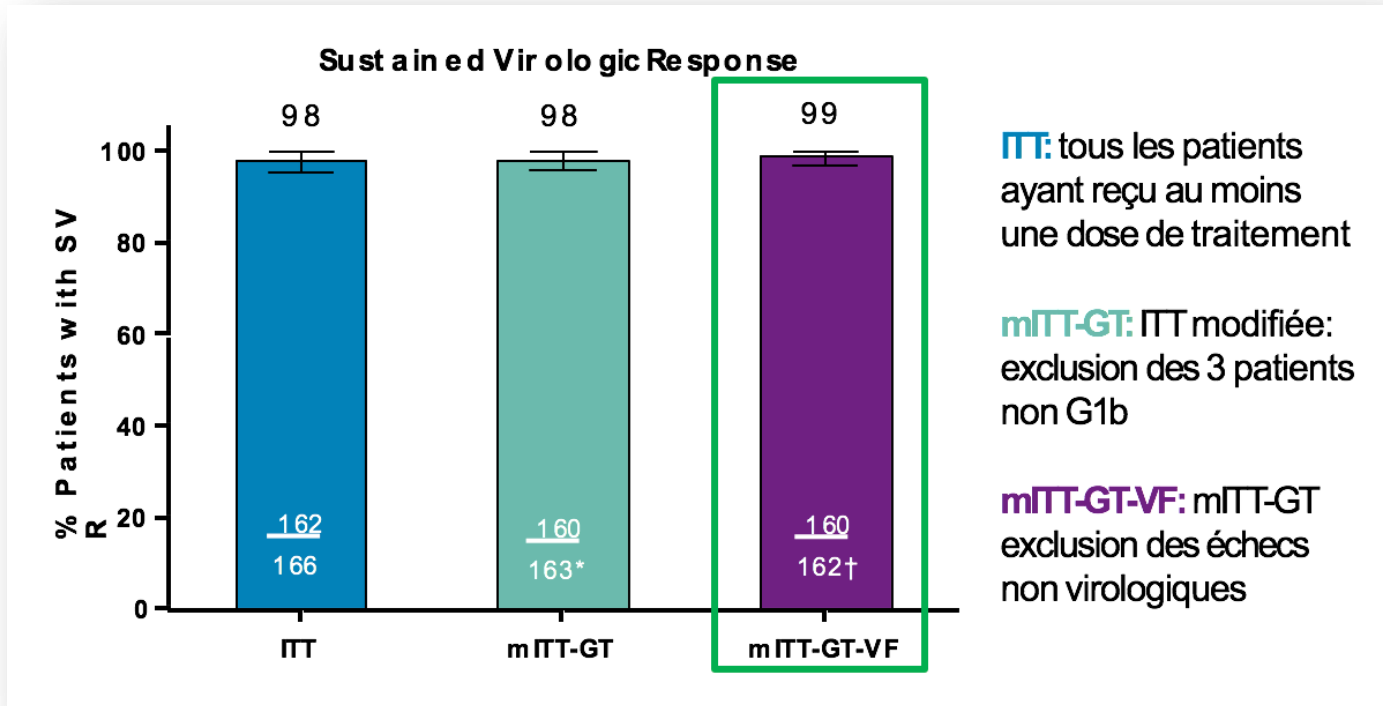
- Score de fibrose  $\geq 2$
- Indépendamment du score de fibrose si :
  - Génotype **3**
  - Co-infection **VIH** ou **VHB**
  - En attente de **transplantation**
  - **Hémodialysés**
  - A fort risque de **transmission**
    - UDIV/partage de seringues, détenus
    - Désir de grossesse
  - En cas de manifestations extra hépatiques invalidantes
    - Dont la fatigue chronique

# Prise en charge : nouveauté 2017 (JO 4 et 27 janvier)

- Prise en charge pour tous les génotypes 1 et 4
  - Sans conditions préalables
  - Sans RCP en cas de cas jugé « simple »
  - Traités par Zepatier ou Exviera/Viekirax

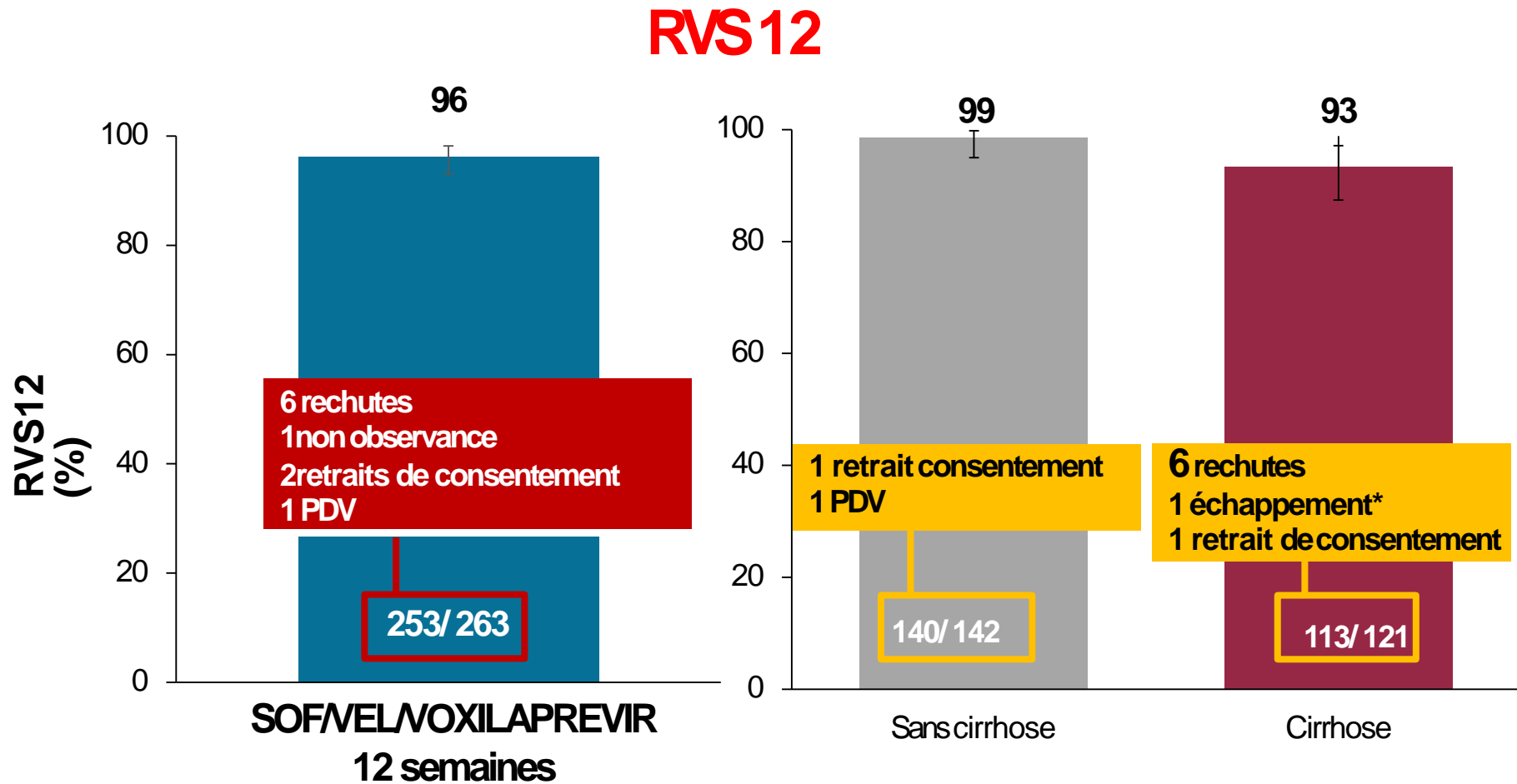
# Réduire durée et coûts

- En l'absence de cirrhose et de traitement antérieur
- Réduction du traitement à **8 semaines**
  - Génotype 1a et 1b : HARVONI®
  - Génotype 1 : Viekirax® Exviera®



# Une bonne nouvelle : des traitements de seconde ligne efficaces

## Essai POLARIS 1



79 % avaient des RAV contre les inhibiteurs de NS5A



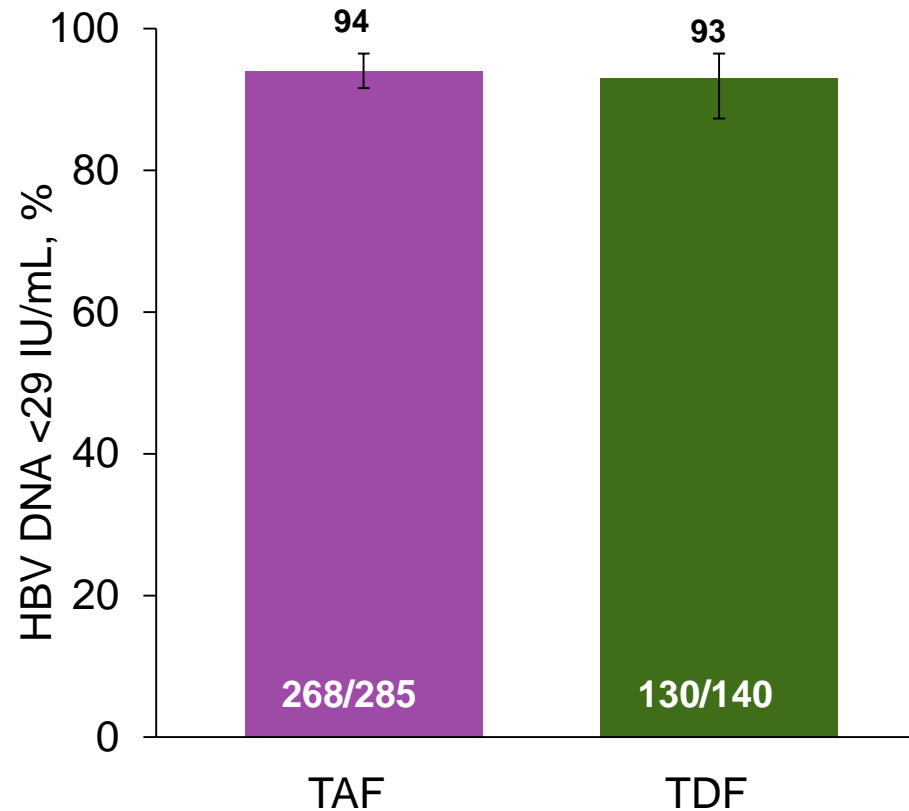
Rien de nouveau

# CO-INFECTION VIH-VHB

# Petits rappels sur la co-infection VIH-VHB

- Prévalence
  - 10 % AgHBs + chez les patients VIH+
- ↗ passage à la **chronicité** si le VIH pré-existe à l'infection VHB
- ↗ HBV DNA, ↘ réponse immune – Ag Hbe + fréquent, ↗ **épisodes de réactivation**, ↗ **progression vers la cirrhose**
- Co-infection VHB
  - Choisir un traitement avec **TDF** (risque d'échec si lamivudine ou emtricitabine seule)
- Hépatite de réactivation (immune) possible
  - Début HAART sans TDF, 3TC/FTC... : **IRIS-VHB**
  - Interruption impromptue du ténofovir
  - Apparition d'une résistance VHB au 3TC/FTC
- Réponse médiocre au vaccin → **schéma renforcé** 2 doses à J0, M1, M2, M6

# Taf aussi efficace que TDF dans le traitement de patients mono-infectés VHB



# Points forts Co-infection VIH/VHC ou VHB

- **Tous** les patients infectés par la VIH peuvent être traités contre le VHC avec les AAD
- Des traitements de **seconde ligne** sont efficaces et bien tolérés
- Objectif à très court terme : zéro co-infection !
  - Enquête SFLS en cours
- A terme, réduction des durées de portage = réduction épidémique = **TasP VHC**
- Un régime avec **TDF** reste la base du traitement du VHB, mais le **TAF** sera possible

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

ACCUEIL

COREVIH BRETAGNE

Favoriser la prise en charge des personnes vivant avec le VIH

LE COREVIH BRETAGNE ACTUS RÉUNIONS COMMISSIONS BIBLIOTHÈQUE EPIDÉMIO COOPÉRATION INTERNATIONALE PRÉVENTION / DÉPISTAGE EQUIPE DU COREVIH & LIENS

Présentation

Actualités

Réunions

VIH en Bretagne

Si vous ne trouvez pas de préservatif à votre taille, vous êtes un éléphant.

Les dernières actualités COREVIH Bretagne

Tweets

Tweets by @coreVIH\_B

DOCUMENTS D'ACTUALITE

Remerciements pour les emprunts de diapositives  
Dr Roland Tubiana, Laurent Mandelbrot, Philippe Morlat, Florence Tanné, Denis Ouzan, François Bailly