

*Clermont-Ferrand, 20 mars 2012*

# ***Suivi de la grossesse en 2012 chez la femme infectée par le VIH***

Pr Laurent Mandelbrot

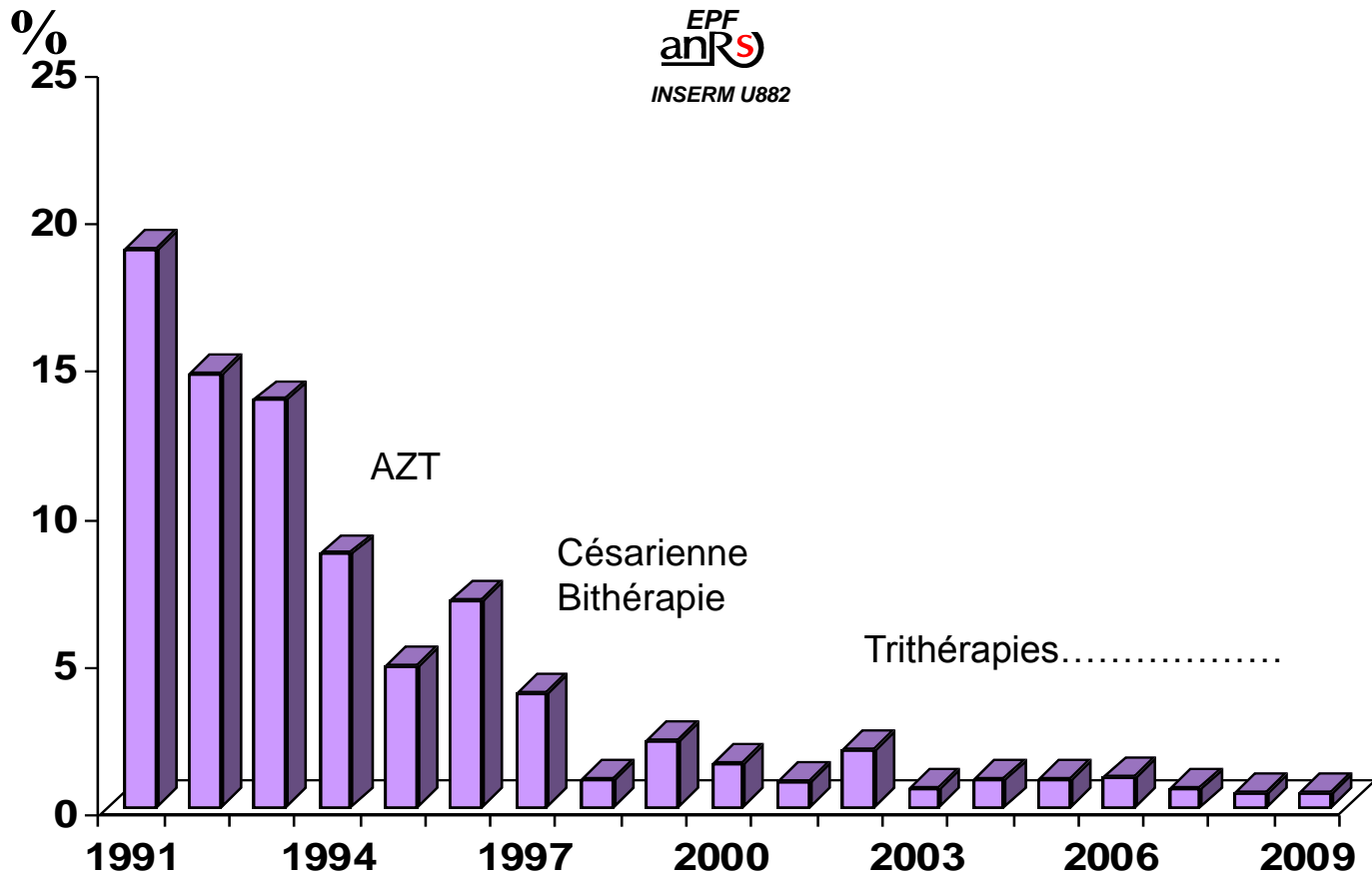
Service de Gynécologie-Obstétrique, Pôle Femme/Enfant

Hôpital Louis Mourier, Colombes

Université Paris 7 - Diderot



# Taux de transmission mère-enfant du VIH de type 1



# Traitement d'une femme enceinte VIH +

Consultation  
préconceptionnelle

séropositivité connue

dépistage prénatal

traitée

non traitée

Antirétroviraux

Buts : santé de la mère + prévention transmission mère-enfant (PTME)

Objectif = charge virale indétectable

Voie basse

Césarienne programmée

AZT chez le bébé

Trithérapie chez le bébé

# ***Antirétroviraux et grossesse : quels choix ?***

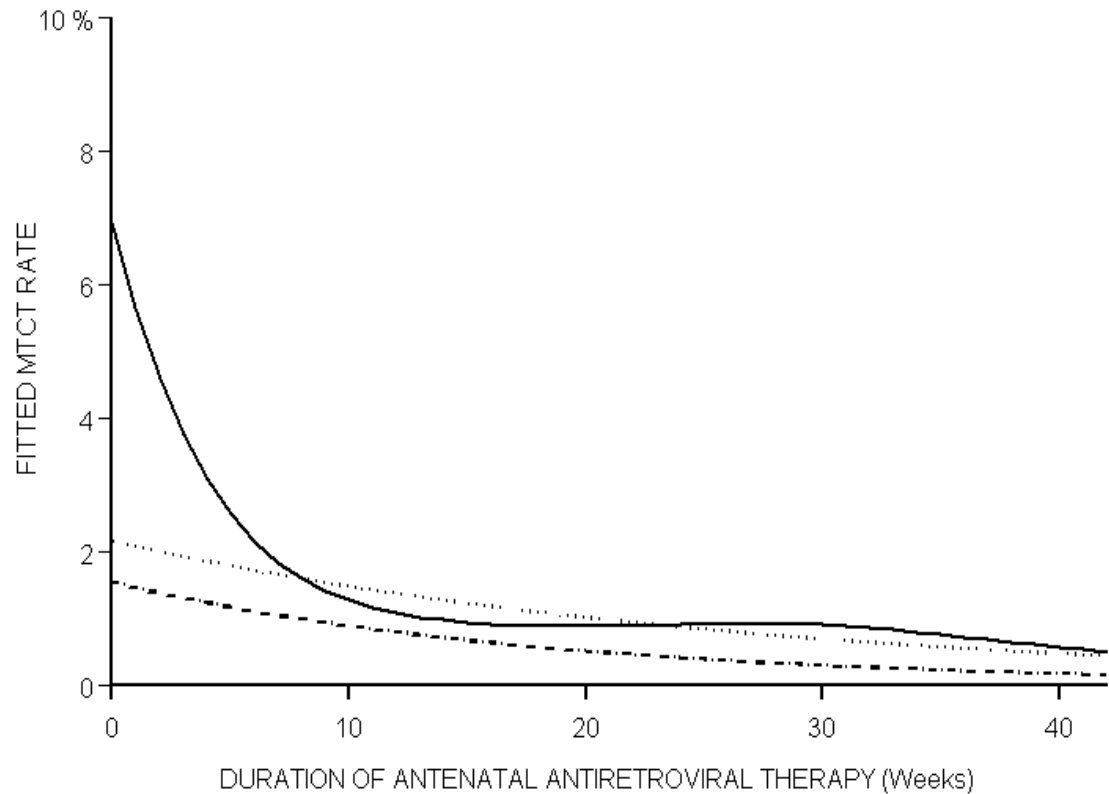
- Quand débiter ?
- Quoi utiliser ?
- Faut-il arrêter après l'accouchement ?

# **QUAND DEBUTER LE TRAITEMENT ?**

*(Reco Rapport Yéni 2010)*

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

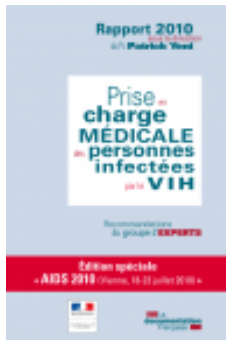
# La TME est plus élevée en cas de courte durée de traitement (EPF 1997-2004)



# Taux de transmission du VIH en fonction du début de HAART et de la Charge virale à l'accouchement

HAART Tous termes inclus	Avant conception %	1e trimestre %	2e trimestre %	3e trimestre %	
<b>Global</b>	0,5 (8/1684) (95% CI:0.2-0.8)	0,6 ( 2/333)	1,2 ( 17/1395)	2,6 (18/684)	P< 0.01
<b>CV &lt;400 c/ml</b>	0,1 ( 2/1441) (95% CI:0.05-0.3)	0,4 ( 1/281)	0,9 (11/1187)	1,8 ( 9/507)	P<0.01
<b>CV &lt;50 c/ml</b>	0 (0/1090) (95% CI:0.0-0.3)	0 (0/206)	0,5 (4/768)	0,8 (2/260)	P=0.045

Transmission  $\leq 0.1\%$  si mère traitée efficacement avant la conception



# *Rapport Yeni 2010 - Chapitre 8. Procréation*

## *Choix des ART chez la femme enceinte*

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



# *Risques connus des antirétroviraux*

## *Pour le foetus / enfant*

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

## *Long terme ??*

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

*Pour la mère* : toutes les toxicités / adulte

# Antiretroviraux disponibles en 2012

## Inhibiteurs nucléosidiques de RT

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

## Inhibiteurs non-nuc de RT (NNRTI)

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

## Inhibiteurs d'entrée

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

## Anti-intégrase

Raltegravir (Isentress)

## Antiprotéases

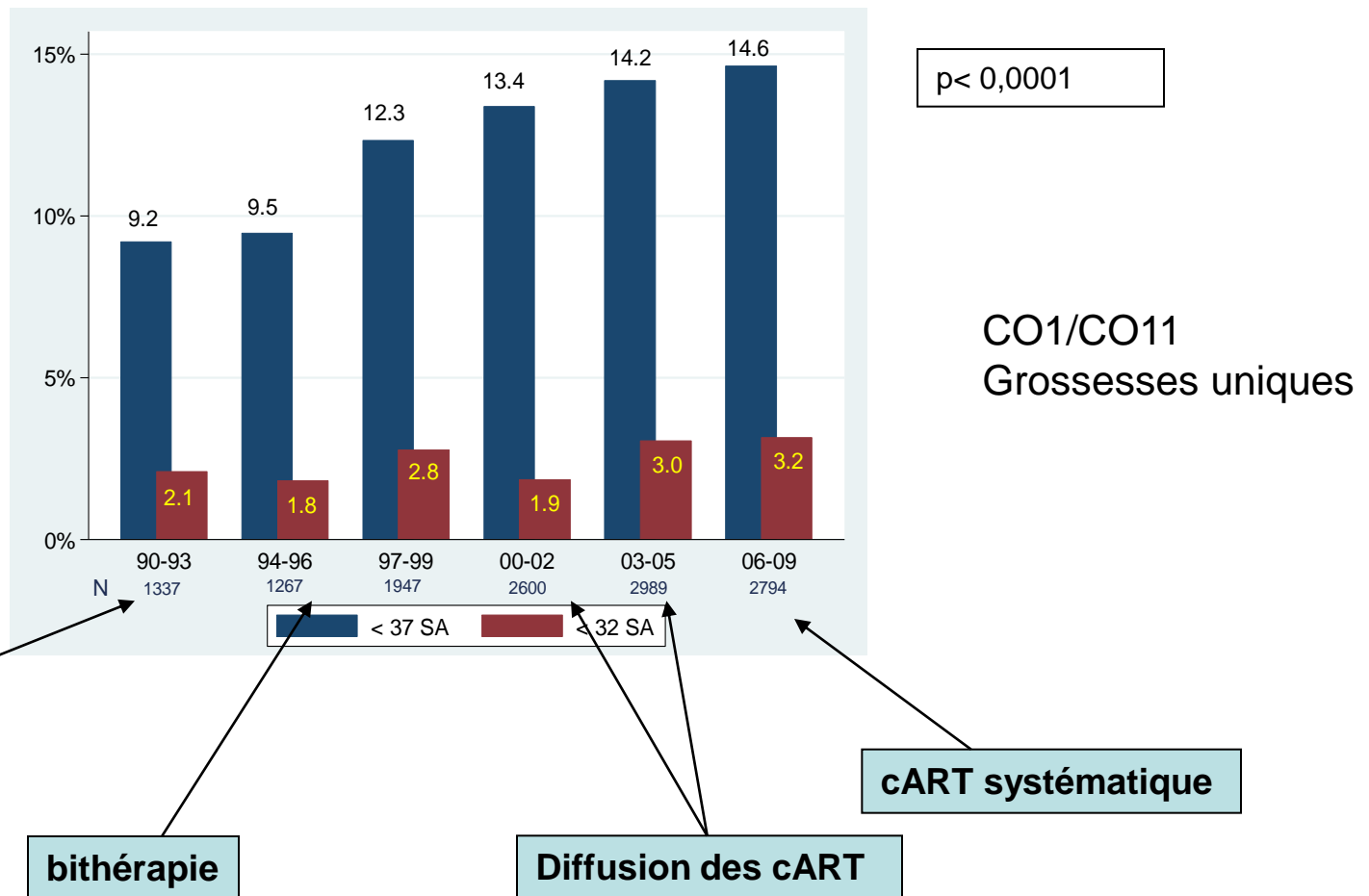
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)  
Indinavir (Crixivan)  
Ritonavir (Norvir)  
Saquinavir (Invirase)  
Atazanavir (Reyataz)  
Darunavir (Prezista)  
Fosamprenavir (Telzir)  
Tipranavir (Aptivus)

## Combinaisons fixes

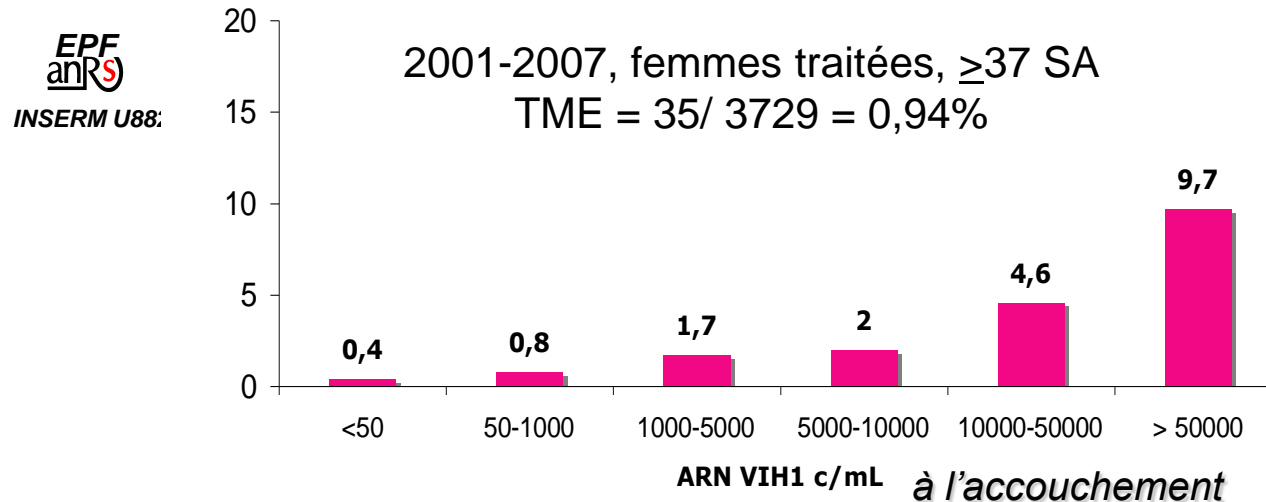
AZT/3TC (Combivir)  
ABC/3TC (Kivexa)  
Tenofovir/FTC (Truvada)  
AZT/3TC/ABC (Trizivir)  
Sustiva/Truvada (Atripla)  
Tenofovir/FTC/rilpivirine/(Eviplera)

# ART et prématurité

- Après ajustements la seule association est avec la multithérapie
- Données retrouvées dans la majorité des études internationales (mais discutée)
- Explication : impact du boost de ritonavir (*Sibiude et al, CID 2012*) ?



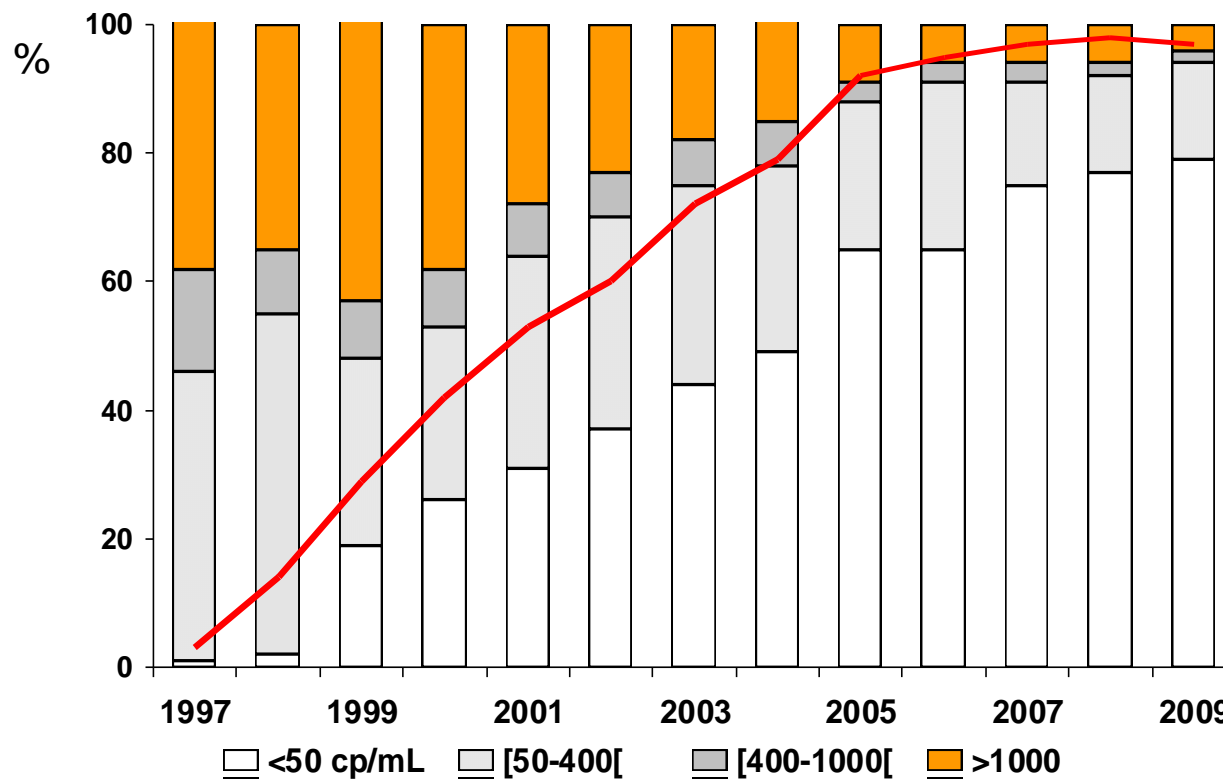
# Charge virale : le facteur principal de transmission mère-enfant



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

- Défaut d'observance
- Prise en charge tardive (traitement court)
- Réponse lente au traitement (*Tubiana et al CID 2010*)
- Complications obstétricales

# Charge virale à l'accouchement, EPF



**Pour 2009 :**  
**(98% cART)**

**CV cp/ml**  
**< 400 : 94 %**  
**< 200 : 92 %**  
**< 50 : 79 %**

# ***Impact de la grossesse sur l'efficacité du traitement ?***

- Différences : d'observance ?, physiologiques ?
- > La réponse au traitement est semblable chez les femmes enceintes et non-enceintes à M1-M3-M6 : comparaison des cohortes ANRS EPF, COPANA et PRIMO HIV (*Rachas et al CROI 2012*)

# *Questions pharmacologiques*

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

# ***Diminution des concentrations d'IP pendant la grossesse : implications ?***

- IP concernés (degrés divers): lopinavir, indinavir, saquinavir, atazanavir
- **Lopinavir**
  - LPV400/RTV100 x2
  - Augmenter à LPV600/RTV150 x2 (*Mirochnik JAIDS 2008*) ?
- **Atazanavir**
  - ATV300/RTV100 en 1 prise
  - Augmenter à ATV400/RTV100 au 3e trimestre surtout si TDF associé (*Mirochnik et al JAIDS 2011*)
  - AUC diminue mais résiduelle > cible (*Conradie et al HIV Med 2011*)
- **Darunavir**
  - Diminution de la concentration plasmatique aux 2-3e trimestres (*Courbon et al CROI 2012*) mais pas de diminution de la fraction libre (*Zorilla CROI 2012*)
  - DRV800/RTV100 en une prise ou DRV600/RTV100 x2 si ATCD
  - Pas de déboost (*USPHS Sept 2011*)



# ***Diminution des concentrations d'IP pendant la grossesse : Options?***

- Monitorer efficacité par la charge virale
- Augmenter la posologie au 3<sup>e</sup> trimestre
- Monitorer les taux plasmatiques

*-> pas de consensus*

# Surveillance du traitement

- Tolérance clinique
- Observance
- Suivi obstétrical
- Biologie : Efficacité et tolérance (Charge virale, NFS, ALAT, glycémie)

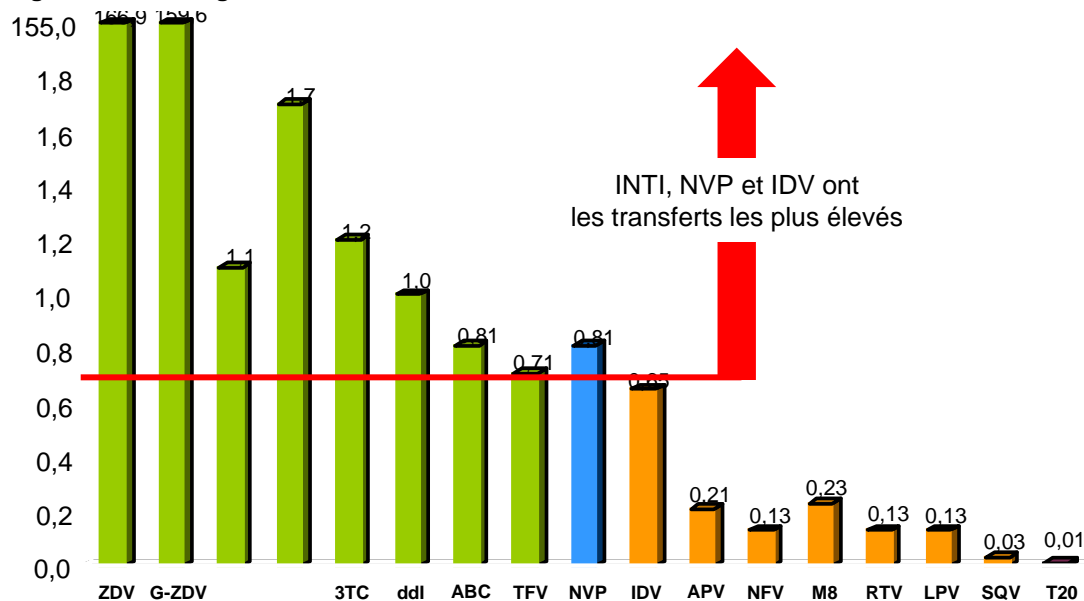
	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> trimestre	3 <sup>ème</sup> trimestre
Traitement efficace, bien toléré	CD4/CV* bilan suivi + tolérance** glycémie à jeun	CD4/CV bilan suivi + tolérance ** Glycémie post-charge <sup>ξ</sup> à 24 SA	Mensuel : CD4/CV/ bilan suivi + tolérance **
Traitement débuté ou modifié en cours de grossesse	Bilan pré-thérapeutique comportant bilan suivi + tolérance** glycémie à jeun  Génotypage de résistance avant début de traitement	Mensuel : CD4/CV bilan suivi + tolérance ** Glycémie post-charge <sup>ξ</sup> à 24 SA	Mensuel : CD4/CV/ bilan suivi + tolérance ** Dosage IPξ

# Transfert placentaire des ARV

étude rétrospective 2002-2009

Moisan A, 11<sup>th</sup> IWCPHT 2010, Abs. 1

ratio sang de cordon/sang maternel



INTI, NVP et IDV ont les transferts les plus élevés

**Passage placentaire :**

- bénéfique (prophylaxie pré/post exposition)
- délétère (toxicités) ?

## ***Essai PRIMEVA - ANRS 135***

# ***Prévention de la transmission mère-enfant sans analogue nucléosidique en pré-partum***

Roland Tubiana, L Mandelbrot, S Blanche, J Warszawski

### Problématique :

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

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

# PRIMEVA-ANRS 135

CD4 > 350 et CV < 30 000 c/ml

26 SA : début du traitement (en ouvert)

Lopi/r 2cp x2

Lopi/r + AZT/3TC

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

AZT Perf /accouchement  
AZT chez le N-né

## Charge virale à l'accouchement : ITT

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

Valeur manque = échec	2	0	
CV max	890	2118	

## ***Efficacité selon la charge virale initiale***

	LPV/r N= 59		LPV/r +AZT/3TC N= 30		
	N	%	N	%	p
CV initiale < 3000 c/ml					
CV accouchement <50 (ITT)	32/34	94,1	18/19	97,7	1
CV accouchement <50 (PP)	31/31	100,0	16/16	100,0	1
CV initiale ≥ 3000 c/ml					
CV accouchement <50 (ITT)	22/33	66,7	17/17	100,0	0,009
CV accouchement <50 (PP)	21/28	75,0	14/14	100,0	0,08

***100% CV indétectable à l'accouchement quand CV initiale < 3000 c/mL***

# ***PRIMEVA : discussion***

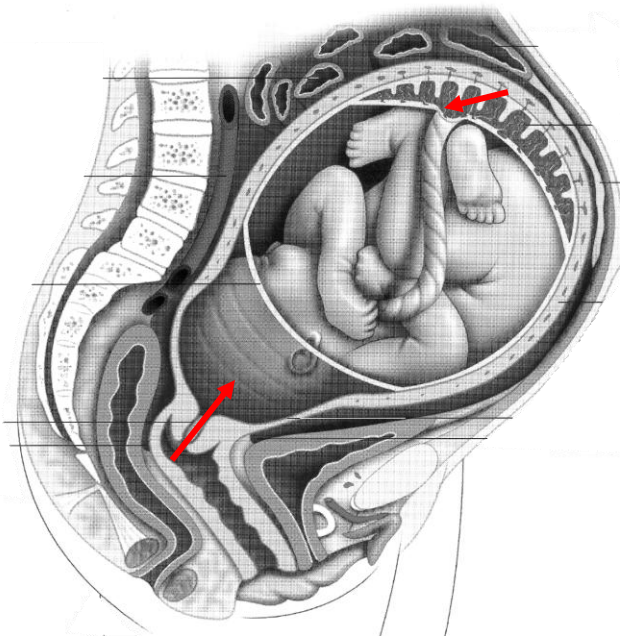
- Option possible pour des patientes à « bas risque »
- Quel est l'objectif de CV pour la PTME ?
  - < 50 cp/mL ?
  - < 200 cp/mL (Primeva) ?
  - < 400 cp/mL pour voie basse (Yéni 2010) ?
  - < 1000 cp/mL (US guidelines)
- Les cohortes ne montrent pas de différence de TME selon CV <200 ou <50 cp/mL
  - transmission possible même si CV < 50
  - exemple du cas de transmission PRIMEVA (groupe trithérapie)
  - Intérêt de plus sélectionner les patientes éligibles et/ou débiter plus tôt ?



# ***Vers de nouvelles stratégies de PTME sans analogue nucléosidique ?***



# ***Facteurs obstétricaux en 2012***



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

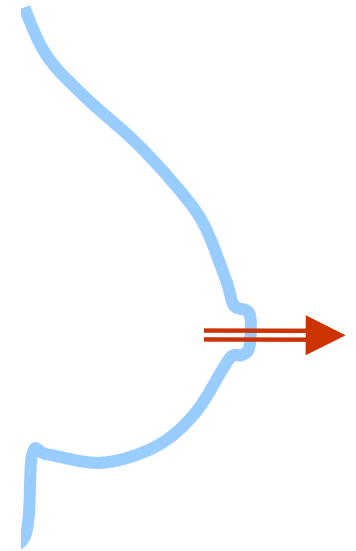
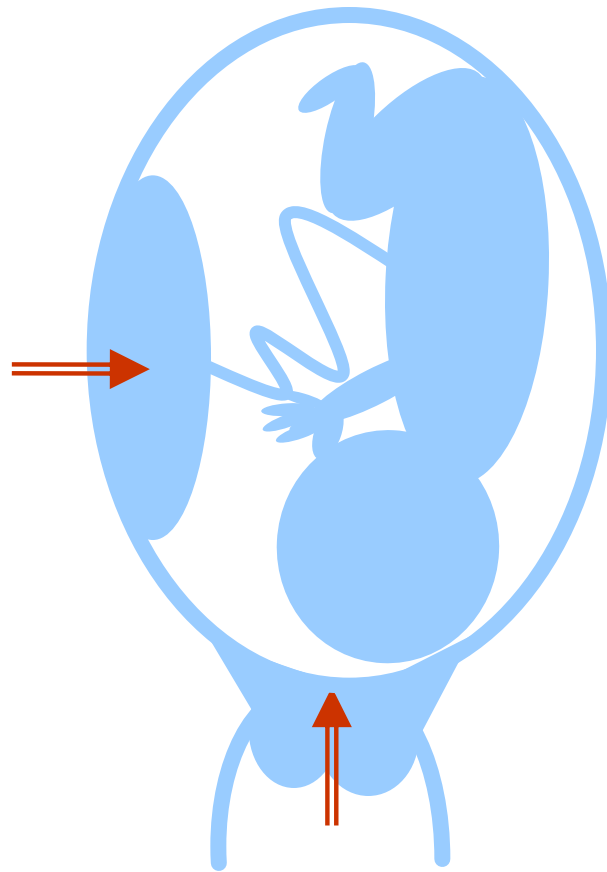
**-> Faut-il gérer le déclenchement et le travail spécialement chez une femme VIH+ traitée avec CV indétectable ?**

# ***Moments et voies de la TME***

**In utero**

**Per-partum**

**Allaitement**



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

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

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

EPF  
anRS  
INSERM U882

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

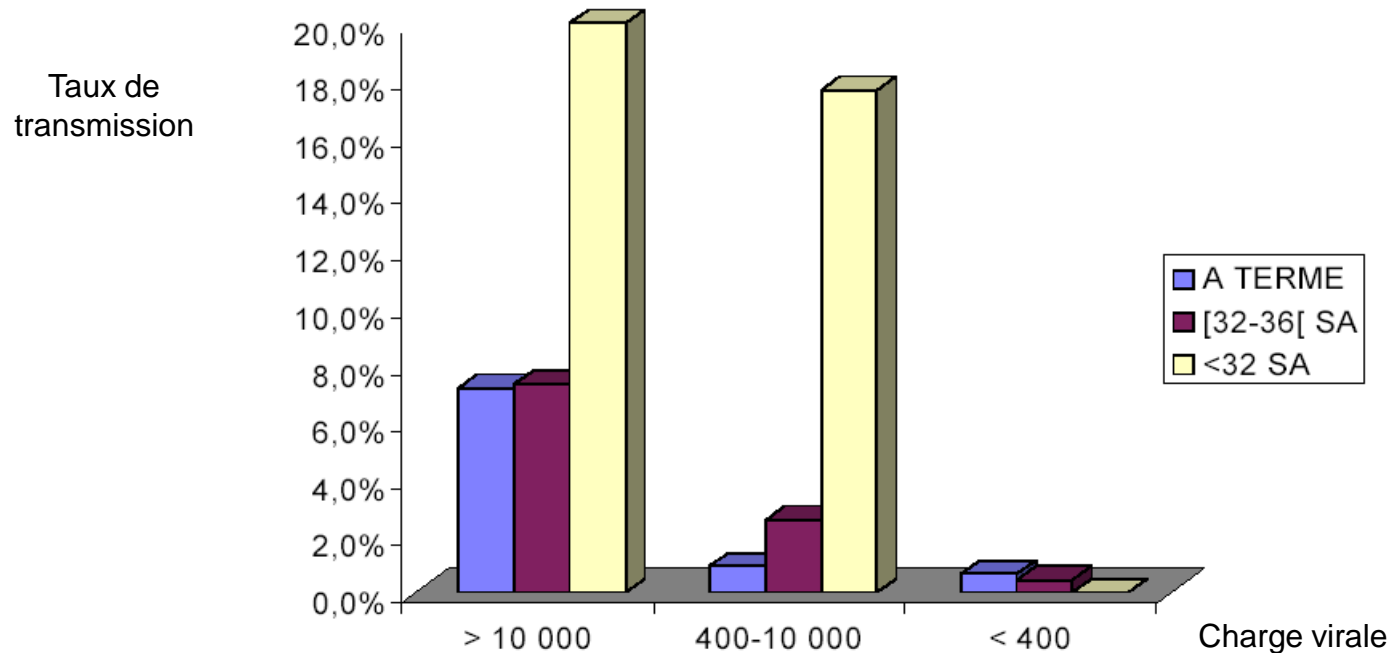
# *Que faire en cas de rupture prématurée des membranes ?*

- **à terme**
  - > **accoucher, place de la césarienne**
  
- **avant 32-34 SA**
  - > **poursuivre la grossesse si pas de chorioamniotite**
  - > **tenir compte de la charge virale**

# Accouchement prématuré et transmission mère-enfant

anRS

INSERM U822



# Amniocentèse et transmission VIH



- Prévention par trithérapie
- Eviter la biopsie de trophoblaste

*TME plus élevé en l'absence d'ARV mais similaire à l'ère des HAART*

All	N	n	MTCT rate	Crude OR	95% CI	p
Amniocentesis	142	6	4.2	0.7	0.3 - 1.6	0.38
No amniocentesis	8197	490	6.0	1		
<b>No ARV during pregnancy</b>						
Amniocentesis	12	3	25.0	1.7	0.5-6.4	0.41
No amniocentesis	2113	343	16.2	1		
<b>Monotherapy or 2 NRTI</b>						
Amniocentesis	49	3	6.1	1.9	0.6 - 6.5	0.22
No amniocentesis	3556	117	3.3	1		
<b>HAART (≥ 3 drugs)</b>						
Amniocentesis	81	0	0	-	-	1.0
No amniocentesis	2528	30	1.2	-	-	

# Femme non traitée ou diagnostic tardif

- indication thérapeutique sur un test rapide avec information
- 2 INRTI + IP/r (AZT+3TC + lopi/r)
- césarienne programmée
- Autres moyens : renforcement du traitement par ajout de T20 (enfuvirtide) SC ou raltegravir
- perfusion AZT
- NVP monodose seulement rattrapage de dernière minute
- renforcer la prophylaxie néonatale : AZT + 3TC + nevirapine



# ***Faut-il arrêter les ARV après l'accouchement ?***

- Si les CD4 initiaux sont  $> 500$  il n'y a pas d'évidence d'un risque spécifique pour la femme
- La réponse virologique aux ARV débutés pendant la grossesse n'est pas diminuée par une prise de traitement à la grossesse précédente

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

# *Perspectives d'avenir de la PTME*

transmissions résiduelles ?

- **Plus de molécules**
- **Traiter plus tôt**
- **Meilleure observance...**

toxicités pour la mère et l'enfant ?

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



# ***Conclusion : points forts***

## **□ Dépistage**

- information, prévention, secret partagé

## **□ Grossesse à risque, suivi pluridisciplinaire**

- information des bénéfices/risques du Tt
- suivi renforcé
- soutien à l'observance
- poursuite du suivi mère et enfant après accouchement

## **□ Poursuite de la recherche**

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

# ***EPF - Enquête Périnatale Française***

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

***cohorte mère-enfant***

**Josiane Warszawski**

**Jean-Paul Téglas**

**Jérôme Le Chenadec**

**Roland Tubiana**

**Christine Rouzioux**

**Stéphane Blanche**

**Laurent Mandelbrot**

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

