

L'infection par le VIH
en obstétrique en 2008

Pr. Ludovic CRAVELLO

Maternité de La Conception

CHU - MARSEILLE

Epidémiologie

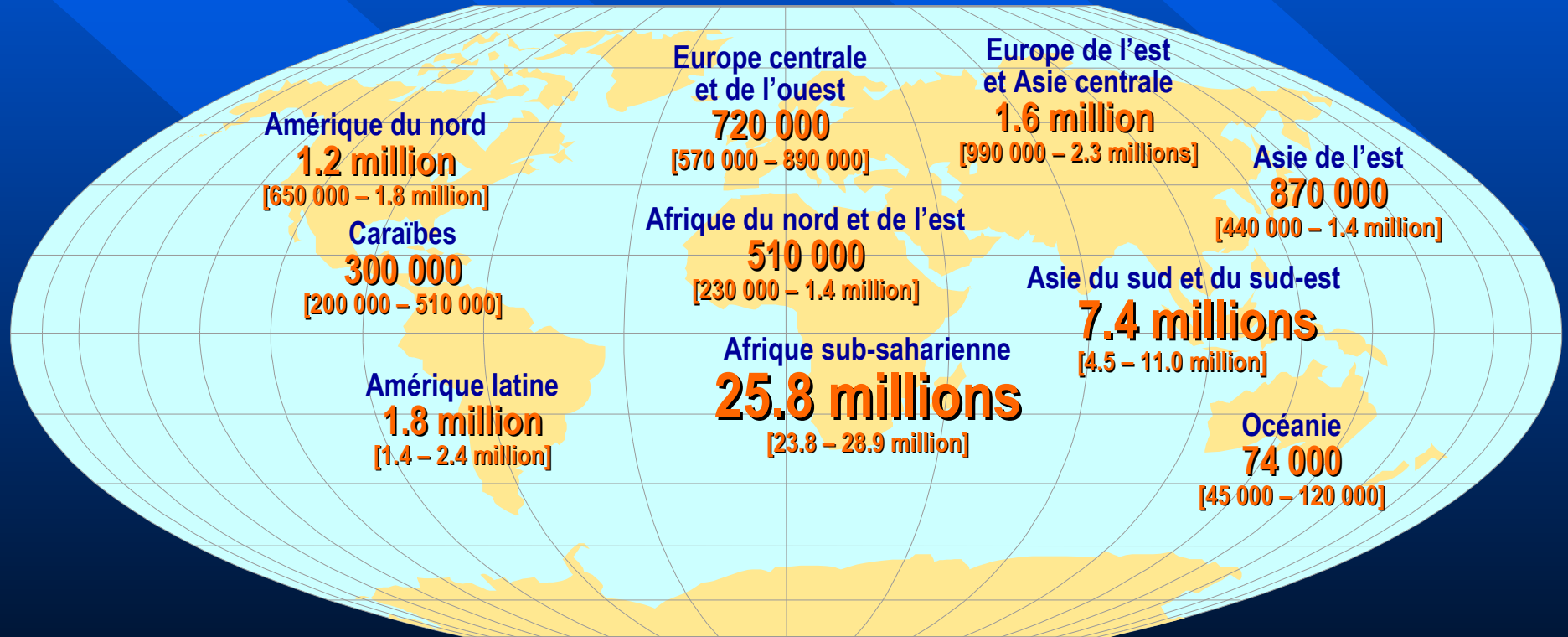
- L'ampleur du problème dans le monde
- Le rôle de la contamination materno-foetale dans l'épidémie

L'ensemble des personnes vivant avec le VIH/sida dans le monde fin 2005

Total	40,3 millions (36,7 – 45,3)
Adultes	38,0 millions (34,5 – 42,6)
Femmes	17,5 millions (16,2 – 19,3)
Enfants < 15 ans	2,3 millions (2,1 – 2,8)



L'ensemble des personnes vivant avec le VIH/sida dans le monde fin 2005



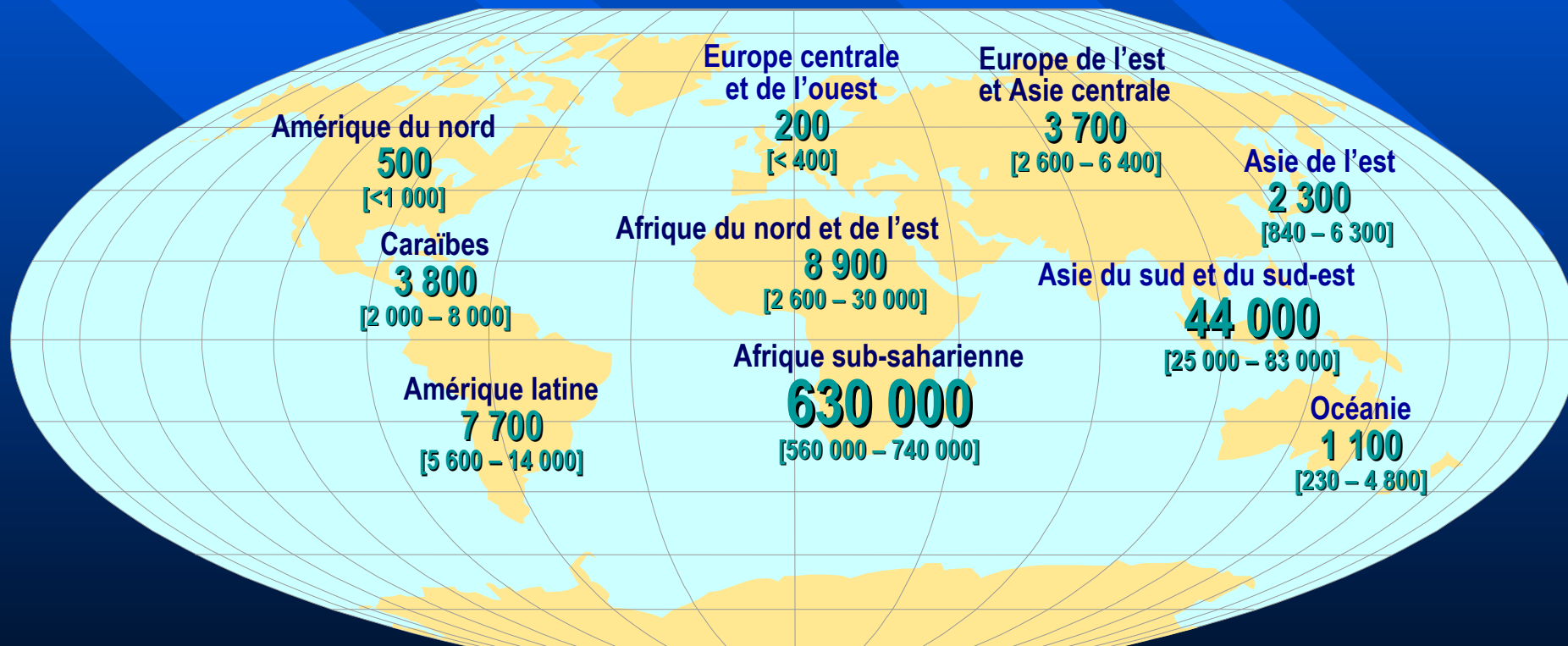
Total : 40,3 millions (36,7 – 45,3)

Les personnes nouvellement infectées par le VIH pendant l'année 2005

Total	4,9 millions (4,3 – 6,6)
Adultes	4,2 millions (3,6 – 5,8)
Enfants < 15 ans	700 000 (630 – 820 000)



Enfants < 15 ans nouvellement infectés par le VIH pendant l'année 2005



Total : 700 000 (630 – 820 000)

Epidémiologie

- 2 types de VIH (VIH 1 et VIH 2)
- Prévalence VIH 1 >>> VIH 2 en France (97 vs 3%)
- La TMF du VIH 2 est faible, même en dehors de tout traitement anti-rétroviral (< 2%, 0,6% dans la cohorte française)
- Le VIH 1 domine, par sa fréquence et par un risque de transmission spontanée nettement plus élevé (10 fois plus)
- 800 à 1000 grossesses menées à terme chaque année en France (données INSERM - EPF)
- Taux de transmission observé depuis 5 ans : 0,5 à 2,5% (taux moyen 1,1%)

Circonstances de découverte

- **Grossesse qui débute chez une patiente VIH+ connue :**
 - **traitée ou non traitée**
- **Diagnostic de l'infection maternelle lors d'un bilan fait durant la grossesse :**
 - **obligation de proposition du test à toute femme enceinte lors du premier examen prénatal**
 - **accord de la patiente**
 - **essayer d'obtenir un dépistage proche de 100% chez les femmes enceintes ++ (pb. des grossesses non ou mal suivies)**

Influence du VIH sur la grossesse

- **Pathologie du 1er trimestre :**
 - peu d'influence : fertilité des femmes VIH + diminuée, excès de fausses couches (?), rien de net pour les GEU
- **Le VIH n'est pas un virus tératogène :**
 - syndrome dysmorphique initialement : décrit, non confirmé par les études ultérieures
- **Accouchements prématurés - Retards de croissance :**
 - décrits dans certains études, mais contexte souvent particulier (Afrique, femmes toxicomanes)
 - prudence dans l'interprétation
- **Le problème du VIH = la TMF**

Influence de la grossesse sur le VIH

- **Enquêtes initiales alarmistes :**
 - très anciennes, patientes au stade SIDA, pas de traitement disponible, résultats non confirmés
 - **Actuellement : consensus sur impact faible**
 - **Une chute modérée du taux de CD4 en début de grossesse est habituellement retrouvée (20%)**
 - **Femmes infectées : terrain fragile ++**
 - 2 décès / 400 patientes dans le post-partum (+ 1 cancer du col en rémission)
- >>> mortalité maternelle habituelle en obstétrique**

La TMF

- **Peut se faire à tout moment de la grossesse :**
 - **durant la grossesse elle-même :**
 - rare (mais possible) dès le 2^e trimestre**
 - de façon exponentielle vers la fin de la grossesse (dernier mois ++)**
 - **lors de l'accouchement**
 - **pendant l'allaitement (risque surajouté estimé entre 7 et 15%, surtout si CD4 < 500 / un moyen simple de prévention = la suppression de l'allaitement maternel dans les pays industrialisés)**

La TMF du VIH 1

Transmission spontanée		
- en France	20%	«80»-1993
- en Afrique	35%	idem
- dernière enquête européenne	16%	1993
Essai AZT	8%	1994
- généralisation en France	6%	1995-96
Essai AZT-3TC	2%	1997-98
Essai Névirapine	1,5%	1999-2001
Séries sous trithérapies	1%	2000-01

La TMF du VIH 1

**Les facteurs de risque de transmission
du virus de la mère à l'enfant**

Facteurs de risques maternels

- De loin les plus importants
- **Stade de la maladie (oui mais ...)**
- **Age de la patiente (ou ancienneté de la maladie ?)**

- Charge virale plasmatique (mais pas de valeur seuil protectrice)
- Nombre de CD4 (si < 200)
- **Non significatif :**
 - origine ethnique
 - mode de contamination

Facteurs de risques foetaux

- **Prédisposition de certains foetus au VIH ?**
 - prédisposition d'origine génétique ?
- **Accouchement prématuré ++**
 - immaturité du système immunitaire du nouveau-né prématuré (données récentes, causes ?)
- **Grossesse gémellaire :**
 - risque pour J1 > J2 en cas d'accouchement par voie basse
 - contamination des 2 jumeaux très rares
 - l'efficacité des ARV tend à annuler cette différence

Facteurs de risques viraux

- VIH 1 >> VIH 2
- Certaines souches de VIH 1
- Développement par le virus de résistances aux ARV (chez les patientes ayant eu plusieurs lignes thérapeutiques) / Transmission de virus mutants
- Co-infection avec le VHC :
 - est très fréquente dans la population VIH +
 - potentialise le risque de transmission verticale pour chacun des 2 virus

Facteurs de risques obstétricaux

- **Rupture prématurée des membranes :**
 - **sujet controversé, rôle défavorable retrouvé dans plusieurs études**
 - **durée de la rupture : 24 h ?, 8 h ?**
- **Césarienne versus accouchement par voie basse**
 - **rôle protecteur de la césarienne uniquement si**
 - * **réglée à terme : en dehors du travail, et à membranes intactes**
 - **non retrouvé dans les premières études**
 - **confirmé par l'EPF chez les patientes sous AZT seul (1,5 vs 5,5%)**

Facteurs de risques obstétricaux

- Globalement : réduction voisine de 50% chez les patientes non traitées
- Avec la puissance des ARV actuels, l'intérêt statistique de la césarienne s'estompe ou même disparaît
- Le choix des modalités de l'accouchement n'intervient que de façon marginale dans les stratégies récentes

Facteurs de risques résiduels en 2008

- 1- La charge virale en fin de grossesse, avec seuil très significatif au-delà de 10 000 copies/ml
- 2- L'âge gestationnel à l'accouchement : TMO de 6,6% avant 33 SA, contre 1,2% entre 33 et 36 SA, et 1,1% à terme
- 3- La durée d'exposition aux ARV pendant la grossesse, l'absence de traitement étant le facteur de risque majeur

VIH et diagnostic prénatal

- Puisque le problème est la transmission, pourquoi ne pas essayer de l'évaluer durant la grossesse (et si contamination prouvée : interruption de grossesse)
- Mais 4 problèmes majeurs
 - 1- Disposer d'un prélèvement foetal pur à 100% pour éviter tout effet parasite maternel : aucune technique actuelle ne le permet
 - 2- Quand faire le prélèvement ? Un prélèvement négatif à l'instant t ne met pas à l'abri d'une contamination ultérieure. D'où refaire le prélèvement, mais combien de fois, et jusqu'à quand ?

VIH et diagnostic prénatal

- 3- La majorité des contaminations se fait au 3^e trimestre de la grossesse (dernier mois, dernier jours, accouchement)
 - disposer du résultat de la contamination à cette période conduirait à une interruption de grossesse dans la période du terme. Inenvisageable pour une affection non létale à la naissance
- 4- Enfin, la seule méthode actuelle pour obtenir du matériel d'origine foétale est l'amniocentèse
 - il s'agit d'un geste invasif chez la mère, qui risque en lui-même de contaminer par le VIH le fœtus chez qui on recherche le virus !!

VIH et diagnostic prénatal

- **Donc impasse**
- **Par ailleurs le VIH n'est pas tératogène, d'où l'échographie à la recherche de malformations spécifiques = 0**
- **Mais une application des techniques invasives de DPN peut être indiquée chez une patiente VIH +**
- **Or, danger des amniocentèses : risque x 2 ou 3 (données anciennes / en dehors des traitements)**
- **Qu'en est-il avec les traitements actuels ?**

VIH et amniocentèse

» Bibliographie

» Avant 1999

- Pas de Tt pendant la grossesse : TME 34% (OR : 2,4 / grossesses sans amnio.)

» 1999-2001

- Patientes sous AZT pendant la grossesse : TME 8% (idem grossesses sans amnio.)

» > 2001

- Patientes sous trithérapie

- Pas de cas de contamination décrit après amnio.

» Prudence car peu de dossiers (200-250)

» Toujours essayer de calculer bénéfices / risques

Les antirétroviraux

- Ont permis de réduire la TMF
- Essai AZT : groupe témoin = 20%
groupe AZT = 8,8%
- Bithérapies > monothérapie AZT
- Sous trithérapie avec CV < 1000 copies, TMF < 1%

- Ne pas prescrire ddC et efavirenz : suspicion de tératogénicité (Hivid, Sustiva), implication réelle ?
- Viread : troubles de densité osseuse chez le singe
- Les antiprotéases : possibilité d'ictère néonatal (interaction avec le cytochrome p450)

Les antirétroviraux

- Les cytopathies mitochondriales
- Elles sont liées à l'utilisation des analogues nucléosidiques (famille du Rétrovir)
- Pathologie suspectée grâce à l'essai AZT - 3TC (> 300 inclusions) : même traitement chez les mères, effectif important, suivi long de tous les enfants
- Cas sous AZT seul, mais plus fréquents avec une bithérapie AZT - 3TC

Les antirétroviraux

- Les décès sont rarissimes (2 cas en France)
- Les ARV posent un problème de morbidité (*risque de cytopathies estimé à 0,25%*)
 - Difficultés du diagnostic de certitude (enzymologie sur biopsie musculaire)
 - Durée d'exposition aux ARV, molécules en cause : pas de lien net étant donné la faiblesse de l'effectif
 - le rapport bénéfice / risque des ANuc reste ++
 - Protocole ANRS en cours : Primeva (Kalétra en monothérapie chez les patientes naïves)

L'accouchement

- Le choix de la voie d'accouchement se fait en fonction du bilan immunitaire, du traitement, et des conditions obstétricales
- Eviter une rupture des membranes prolongée
- Eviter un travail long et dystocique
- Perfusion systématique de Rétrovir pendant tout le travail ou avant une césarienne (mais l'indication devient très empirique avec les traitements actuels)
- Proscrire les gestes dangereux (électrode de scalp, mesure du pH)
- Utiliser les antiseptiques locaux (Pharmatex)

Stratégie thérapeutique

1- Patiente non traitée

- Dépistage de l'infection en début de grossesse / Infection ancienne connue non traitée
- Si le bilan immunitaire est satisfaisant ($T4 > 350$, $CV < 10\ 000$, à discuter ...):
 - trithérapie pendant la grossesse
 - date d'introduction du traitement discutée (26 SA ?)
- Si la mère justifie un traitement pour elle-même :
 - traitement adapté à l'état immunitaire d'emblée
- ✓ La voie d'accouchement est décidée en fonction des résultats du bilan en fin de grossesse

Stratégie thérapeutique

2- Patiente déjà traitée

- **Supprimer les molécules tératogènes**
- **Si le traitement est efficace et bien toléré :**
 - maintenir le traitement (intérêt d'une fenêtre thérapeutique au 1er trimestre ??)
 - en fin de grossesse : $CV < 20 - 400 =$ voie basse / CV détectable = césarienne
- **Si le traitement est inefficace, mal pris, mal toléré :**
 - changer ou renforcer le traitement (tests de résistance pour adapter le traitement au mieux)
 - accouchement : idem ci-dessus

Stratégie thérapeutique

■ Dans tous les cas :

- 1- traitement post-exposition du nouveau-né :
AZT seul pendant 4-6 semaines, ou renforcé si cas particulier (femme non traitée, CV non contrôlée)
- 2- allaitement artificiel systématique