

# VIH et suivi de grossesse

*Pr. Ludovic CRAVELLO*

*Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital de  
La Conception, 147 Bd Baille, 13005 Marseille*

# Epidémiologie

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

# L'ensemble des personnes vivant avec le VIH/SIDA dans le monde fin 2007

<b>Total</b>	<b>33 millions (30,3 – 36,1)</b>
<b>Adultes</b>	<b>30,8 millions</b>
<b>Femmes</b>	<b>15,5 millions</b>
<b>Enfants &lt; 15 ans</b>	<b>2 millions</b>



# Décès par le SIDA dans le monde

**En 2007 : 2 millions de décès (1,8-2,3)**

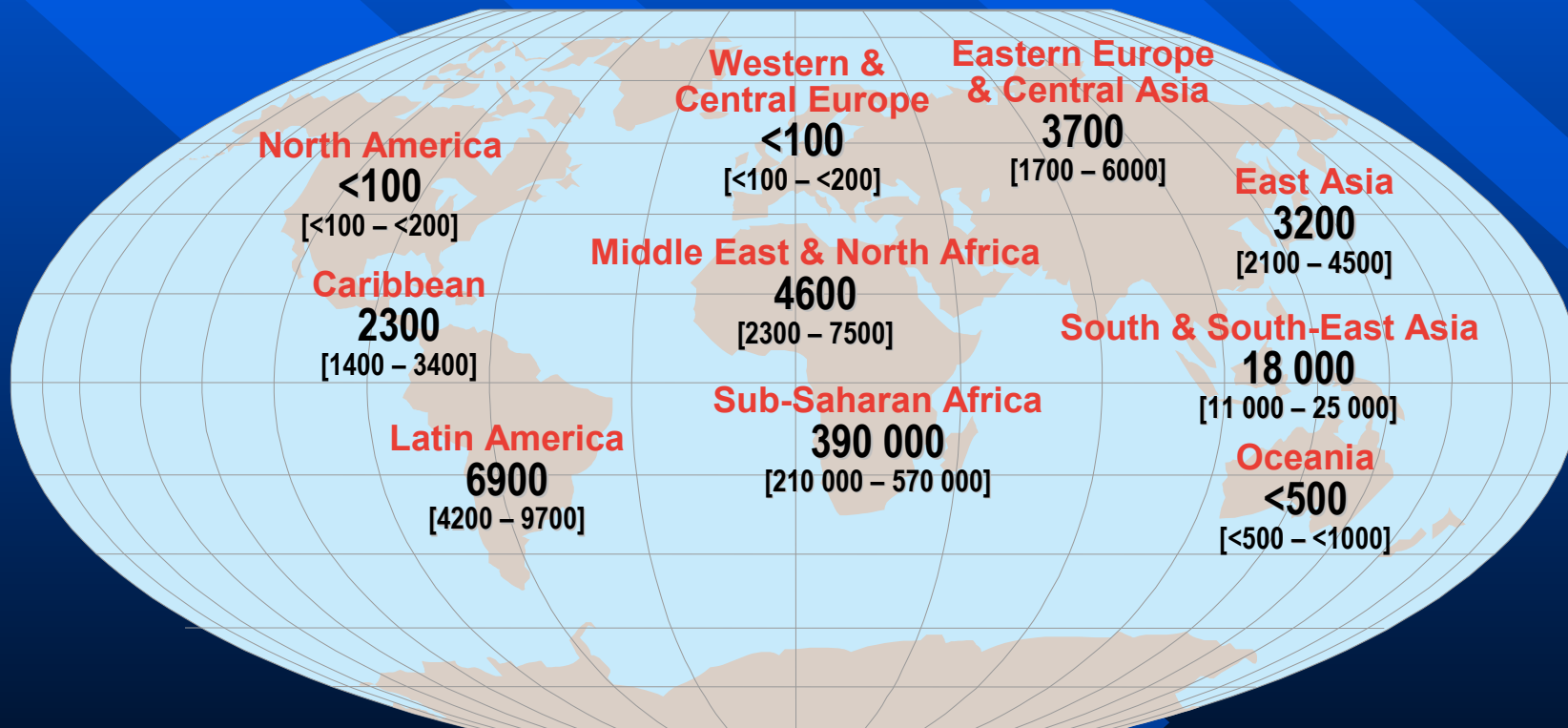
**1,8 millions d'adultes**

**270 000 enfants < 15 ans**

**5 400 décès / jour en moyenne**

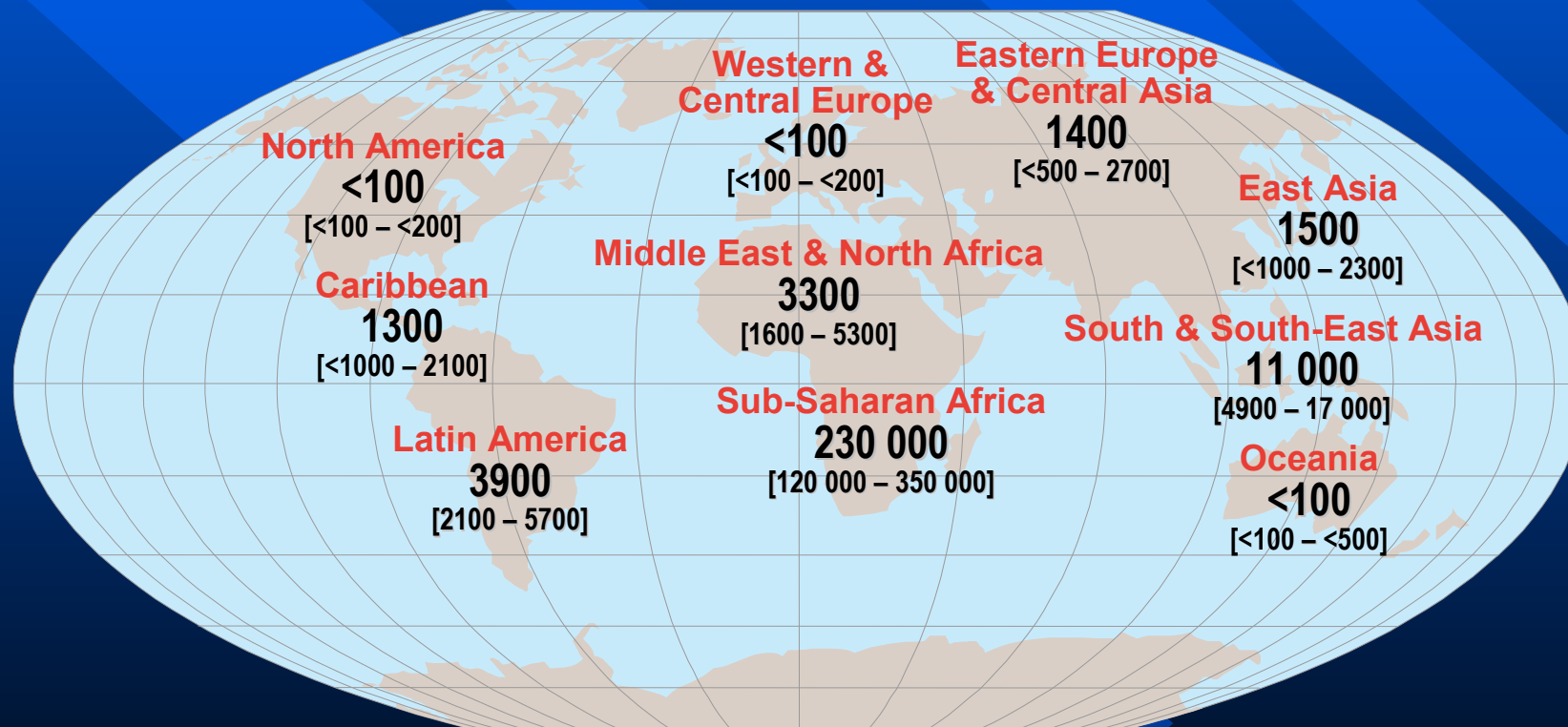


# Enfants de moins de 15 ans nouvellement infectés par le VIH en 2008 (estimations)



**Total: 430 000 (240 000 – 610 000)**

# Enfants de moins de 15 ans décédés du SIDA en 2008



**Total: 280 000 (150 000 – 410 000)**

# Epidémiologie

- VIH : type 1 et 2
- En France : VIH 1 = 97%, VIH 2 = 3%
- TMF du VIH 2 < 2% sans Tt antirétroviral (0,4% dans la cohorte française)
- Le VIH 1 domine : fréquence, risque de TMF spontanée 10 fois plus élevé
- 1000 grossesses menées à terme / an / France (données INSERM - EPF)
- TMF depuis 2000 : entre 0,5 et 2,5% (moy. 0,5-1%)

# Comment identifier le problème ?

- **Grossesse qui débute chez une patiente VIH+ connue :**
  - ± bien suivie
  - traitée ou non traitée
- **Dépister une infection méconnue :**
  - obligation de proposition du test à toute femme enceinte lors du premier examen prénatal
  - obtenir une couverture de 100% chez les femmes enceintes (et le plus tôt possible pendant la grossesse)

# Influence du VIH sur la grossesse

- Peu (pas ?) d'influence sur la pathologie du 1er trimestre (GEU, FCS)
- Le VIH n'est pas un virus tératogène
- Accouchements prématurés - Retards de croissance :
  - Taux de prématurité dans l'EPF = 15% (2 x normale)
- Le problème du VIH = la TMF

# Influence de la grossesse sur le VIH

- Enquêtes initiales très alarmistes
- Actuellement : consensus sur impact faible
- Chute modérée du taux de CD4 en début de grossesse habituellement retrouvée (= 25%, donc « programmation »  $\pm$ )
- Femmes infectées : terrain fragile ++
  - à surveiller comme une grossesse à risque

# La TMF

- **A tout moment de la grossesse :**
  - **durant la grossesse elle-même :**
    - rare (mais possible) au 2<sup>e</sup> 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%)**

# 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%	> 2001

# La TMF du VIH 1

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

# Facteurs de risques maternels

- **Stade de la maladie (?)**
- **Age de la patiente (ancienneté de la maladie)**
- **Charge virale plasmatique (pas de valeur seuil protectrice)**
- **Nombre de CD4 (si  $< 200$ )**
- **Non significatif : origine ethnique, mode de contamination**

# Facteurs de risques foetaux

- Prédilection d'origine génétique de certains foetus au VIH ?
- Accouchement prématuré ++ (immaturité du système immunitaire du prématuré ?)
- Grossesse gémellaire :
  - risque pour J1 > J2 en cas d'accouchement par voie basse (avant introduction massive des ARV)

# Facteurs de risques viraux

- **TMF VIH 1 >> VIH 2**
- **Certaines souches de VIH 1**
- **Résistances aux ARV - Virus mutants**
- **Co-infection VIH - VHC :**
  - **potentialise le risque de transmission verticale pour chacun des 2 virus (risque qui s'exprime surtout actuellement pour le VHC, car pas de Tt pendant la grossesse)**

# Facteurs de risques obstétricaux

- Rupture prématurée des membranes :
  - durée de la rupture : 24 h ?, 8 h ?
- Césarienne versus accouchement par voie basse
  - rôle protecteur de la césarienne
  - si césarienne réglée à terme : en dehors du travail, et à membranes intactes
  - influence décroissante au fil des années avec l'introduction des multithérapies (actuellement facteur non significatif)

# Facteurs de risques résiduels

- Depuis 2005, la TMF est de voisine de 0,5%
- Les facteurs de risques qui peuvent encore être isolés sont les suivants :
  - Femme non traitée (grossesse non suivie, refus)
  - 1ère consultation tardive et traitement court
  - Accouchement prématuré < 32 SA et CV + (9,8%)
  - CV > 1 000 copies (3%), > 10 000 copies (4,4%)
  - Objectif prioritaire : identifier ces facteurs de risques et les réduire autant que possible

# 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 ( $T4 > 350$ ,  $CV < 10000$ , à discuter ...):
  - trithérapie : Combivir - Kalétra (à débiter vers 26 SA ?)
  - (monothérapie par Kalétra à l'étude : protocole ANRS en cours)
- Si la mère justifie d'emblée un traitement pour elle-même :
  - traitement adapté à l'état immunitaire

# Stratégie thérapeutique

## 2- Patiente déjà traitée

- **Supprimer les molécules tératogènes (Sustiva)**
- **Si le traitement est efficace et bien toléré :**
  - **maintenir le traitement (intérêt d'une fenêtre thérapeutique au 1er trimestre ?)**
  - **en fin de grossesse : CV indétectable (< 1000) = 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)**
  - **s'assurer de la bonne observance ++**

# Stratégie thérapeutique

- Les protocoles courts (Rétrovir seul, bithérapie, Viramune, avec ou sans allaitement, etc...) ont une efficacité insuffisante pour les pays industrialisés (TMF à 4-8%)
- Dans tous les cas :
  - 1- traitement post-exposition du nouveau-né : AZT seul pendant 4 semaines, ou renforcé si cas particulier (femme non traitée, CV non contrôlée)
  - 2- allaitement artificiel systématique

# Le suivi de la grossesse

- Surveillance échographique : pas de spécificité particulière
- Autres sérologies : sérologies obligatoires de la grossesse + examens utiles à l'infectiologue / Toxoplasmose
- Dépistage de la trisomie 21 : modalités identiques / patientes séronégatives
- Amniocentèse : bien réfléchir aux indications et aux rapports bénéfice - risque, si ponction indispensable, pré-requis
- Surveillance mensuelle : CD4 - CV / Bilan général
- Modalités d'accouchement précisées à la fin du 8<sup>e</sup> mois

# Actualités 2009-2010

- **La découverte de la séropositivité à l'occasion de la grossesse concerne 20 à 40% des patientes selon les maternités**
  - **Rappel : proposition obligatoire du test de dépistage à toutes les femmes enceintes lors de la 1ère consultation prénatale**
- **Taux de prématurité < 37 SA entre 2000-2005 : 15,2% (> Nle)**
- **Taux de transmission pour le VIH1 en France :**
  - **Compris entre 0,5 et 1% ces dernières années (versus 16-25% en spontané, + 7-15% si allaitement maternel)**
  - **Moyenne sur les années 2000-2005 = 1,1%**
- **La contamination par le VIH2 reste marginale (< 500 cas, TMF < 0,4%). Indication à traiter malgré « bon pronostic » spontané**

- Les facteurs de risques résiduels de TMF, pour le taux global < 1% observé actuellement
  - Uniquement 3 facteurs restent identifiables statistiquement :
- La charge virale en fin de grossesse, avec seuil très significatif au-delà de 10 000 copies/ml
- L'âge gestationnel à l'accouchement : TMF de 6,6% avant 33 SA, contre 1,2% entre 33 et 36 SA, et 1,1% à terme
- La durée d'exposition aux ARV pendant la grossesse, l'absence de traitement étant le facteur de risque majeur
  - *Pas d'impact de la voie d'accouchement*
  - *Pas d'impact de la composition du traitement ARV*

# *Amniocentèse et VIH*

## ■ Résultats de l'EPF

- 110 cas / 8 767 dossiers = 1,3%
- Femmes de + 38 ans : 0 en 1986, contre 13% en 2004
- Naissance d'enfants atteintes de T21 : 9 / 8 000 (0,11%)
- A propos des 110 amniocentèses réalisées :
  - Issue de la grossesse
  - 1 FCS tardive, 2 MIU, 1 décès néonatal, 6 IMG
  - 100 enfants vivants
- 6 enfants infectés / 100 (6%)
  - Chez les femmes non traitées : 4 / 23 (17%)
  - Chez les femmes traitées : 2 / 77 (2,6%)
  - 1 cas sous AZT, 1 cas sous AZT-DDI
  - Pas de cas de contamination chez les patientes sous trithérapie

- **Résultats de l'étude du CH. de St-Denis**
- **51 indications d'amniocentèse chez les patientes VIH+ (2% du total des amniocentèses)**
- **27 ponctions réalisées au final**
  - 6 ponctions trans-placentaires
  - Sous perfusion d'AZT depuis 2005 (2 mg/kg 1 h. avant, puis pendant 2 h.)
- **3 IMG : 1 T21, 1 T13, 1 drépanocytose homoz.**
- **1 MIU à distance**
- **Pas de contamination post-amniocentèse observée**

## ■ Amniocentèse et VIH : bibliographie

### ■ Avant 1999

- Pas de traitement pendant la grossesse : TMF 34% (OR = 2,4 / grossesses sans amniocentèse)

### ■ 1999-2001

- Patientes le plus souvent AZT en monothérapie pendant la grossesse : TMF 8% (idem / grossesses sans amniocentèse)

### ■ > 2001

- Séries de patientes sous trithérapie
- Pas de cas de contamination décrit après amniocentèse

### ■ Mais prudence car peu de dossiers (200 à 250 cas seulement)

## ■ Conclusion

- Amniocentèses possibles mais réfléchir aux indications ++
- Les marqueurs sériques doivent être interprétés de la même façon chez les patientes VIH+ sous ARV
- Faire la ponction chez les femmes sous traitement, si possible avec une CV-
- Que faire si co-infection VIH-VHC ? Sur-risque croisé ?
- Problèmes techniques non résolus :
  - Calibre de l'aiguille ?
  - Nombre de tentatives ?
  - Ponctions trans-placentaires autorisées ?
  - Intérêt de la perfusion d'AZT pendant le geste ?

*L'avenir : essai Primeva*

## ■ Principes

- **Obtenir des résultats aussi favorables / VIH1 en réduisant le risque de toxicité des ARV de la famille des analogues nucléosidiques à l'origine supposée de maladies mitochondriales**
- **Essai randomisé multi-centrique de phase II pour étudier une monothérapie par IP boostée (Kalétra : lopinavir + ritonavir) versus traitement de référence actuel (Combivir-Kalétra)**
- **Moins de toxicité attendue**
- **Traitement simplifié (2 cp/j)**
- **Puissance anti-rétrovirale importante**
- **Pas de sélection de résistance car traitement court**
  
- **2 bras, 150 patientes sur 2 ans**
- **Randomisation à 25 SA, début du traitement à 26 SA**
- **Bras 1 : Kalétra seul (100 patientes)**
- **Bras 2 : Combivir - Kalétra (50 patientes)**

- **Objectif principal** : succès virologique à S 8 = charge virale négative à 34 SA
- **Modifications du traitement en fonction du résultat de la CV**
  - Pas de modification dans la gestion de l'accouchement
  - Maintien de l'AZT (perfusion pendant le travail, puis chez l'enfant)
- **Objectif « secondaire »** : évaluation de la TMF
  
- **Critères d'inclusion**
- **Consultation avant 24 SA dans centre EPF sélectionné (27)**
- **Pas d'IP (sauf pendant une grossesse antérieure)**
- **Bilan à l'inclusion : T4 > 350 / CV < 30 000**
  - S'adresse donc essentiellement aux patientes naïves avec bon bilan initial (d'où difficultés de recrutement constatées)
  
- **Primeva donnera la réponse sur la possibilité de monothérapie par IP**