

Grossesse et VIH

Transmission Périnatale



Dr Roland Tubiana
Hôpital Pitié Salpêtrière
20/04/2023



Quiz 1 : Prevention de la TME : vrai ou faux ?

- A. Il faut débiter le traitement antirétroviral aussi tôt que possible**
- B. Le traitement antirétroviral augmente nettement le risque de malformations congénitales**
- C. Le traitement antirétroviral augmente le risque d'accouchement prématuré**
- D. La césarienne doit être systématique**
- E. L'AZT n'est plus utilisée pour la prophylaxie néonatale**

Quiz 1 : Prevention de la TME : vrai ou faux ?

- A. Il faut débiter le traitement antirétroviral aussi tôt que possible**
- B. Le traitement antirétroviral augmente nettement le risque de malformations congénitales**
- C. Le traitement antirétroviral augmente le risque d'accouchement prématuré**
- D. La césarienne doit être systématique**
- E. L'AZT n'est plus utilisée pour la prophylaxie néonatale**

Quiz 2 : Prevention de la TME : vrai ou faux ?

- **A: Il est inutile de dépister le VIH à l'accouchement si non fait au début de grossesse (trop tard)**
- **B: Il faut re-dépister une femme enceinte négative en début de grossesse dont le partenaire est à risque ou infecté par le VIH**
- **C: Il faut attendre le résultat du génotype du VIH pour retraiter une femme enceinte en rupture de traitement ARV au 3è trimestre**
- **D: la surveillance de la charge virale pendant la grossesse n'est pas nécessaire si le traitement est pris depuis la conception et connu efficace avant la grossesse**
- **E : Il est très important d'expliquer les bénéfices attendus de la prise régulière d'ARV pour la maman et son enfant à chaque visite avant et pendant la grossesse**

Quiz 2 : *Prevention de la TME : vrai ou faux ?*

- **A: Il est inutile de dépister le VIH à l'accouchement si non fait au début de grossesse (trop tard)**
- **B: Il faut re-dépister une femme enceinte négative en début de grossesse dont le partenaire est à risque ou infecté par le VIH**
- **C: Il faut attendre le résultat du génotype du VIH pour retraiter une femme enceinte en rupture de traitement ARV au 3è trimestre**
- **D: la surveillance de la charge virale pendant la grossesse n'est pas nécessaire si le traitement est pris depuis la conception et connu efficace avant la grossesse**
- **E : Il est très important d'expliquer les bénéfices attendus de la prise régulière d'ARV pour la maman et son enfant à chaque visite avant et pendant la grossesse**

Disclosures

Pas de conflit d'intérêt

Contexte : traitements antirétroviraux pour toutes PVVIH

4 objectifs :

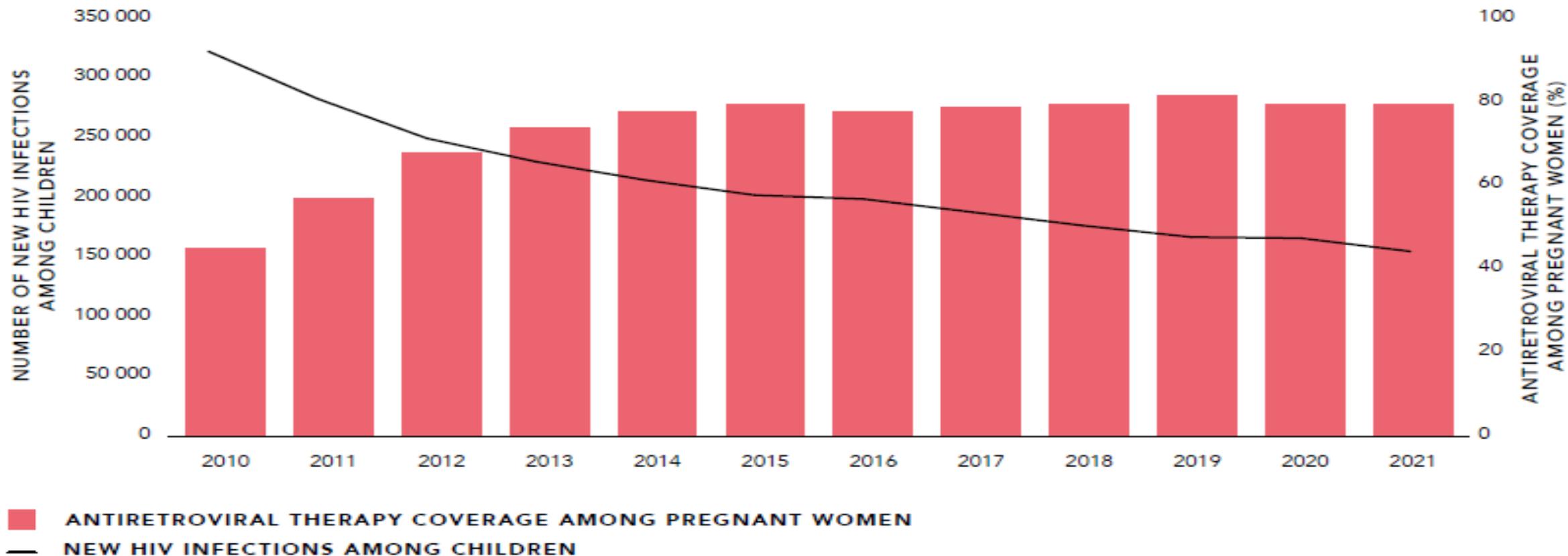
- **la santé à long terme de la femme (AI)**
- **la prévention de la transmission dans le couple ou TasP (AI)**
- **Apaisement de la sexualité**
- **la réduction optimale du risque de TME (AI)**



Rappel épidémiologique (OMS 2021)

- **1.2 millions de femmes identifiées infectées par le VIH enceintes**
- **80% ont accès aux ARV (60% à la conception)**
- **40% des accouchements on lieu hors de structures de soin**
- **150.000 nouveaux-nés identifiés infectés**
- **Dont 80.000 au cours de l'allaitement**

Traitement des femmes enceintes VIH+ et nouvelles infections pédiatriques (2010-2021)



Disparités régionales dans l'accès aux ARV des femmes enceintes VIH+ (2010-2021)



Pourquoi des enfants naissent-ils encore avec le VIH en France ?

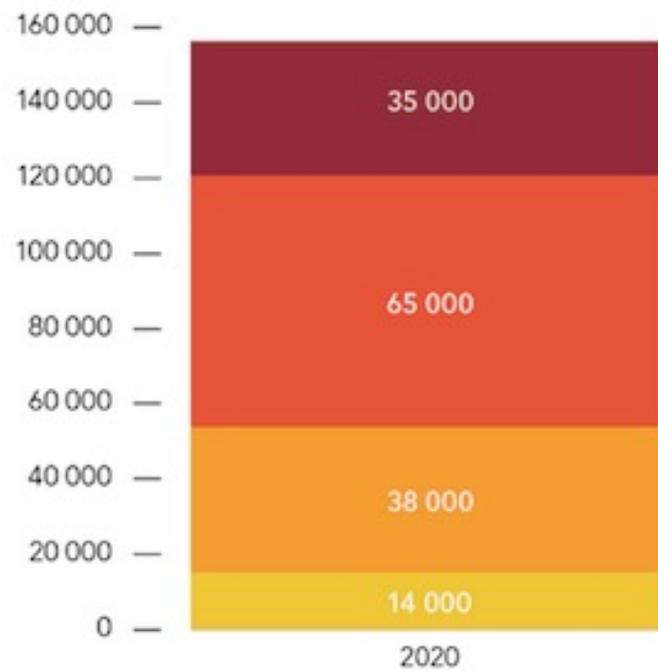
Échec de prise en charge :

- Absence de traitement antirétroviral
- Charge virale non contrôlée

Echecs de dépistage : nombre total inconnu

- Absence de sérologie pendant la grossesse
- Pas de contrôle sérologique au 3^e trimestre malgré risque connu
- Séroconversion en cours de grossesse (*Frangé et al PIDJ 2014*)

Nouvelles infections verticales au VIH par cause de transmission, dans le monde, en 2020



- La mère a contracté le VIH pendant la grossesse ou l'allaitement
- La mère n'a pas reçu de thérapie antirétrovirale pendant la grossesse ou l'allaitement
- La mère n'a pas poursuivi sa thérapie pendant la grossesse ou l'allaitement
- La mère suivait une thérapie antirétrovirale, mais sa charge virale n'était pas indétectable

Source : estimations épidémiologiques de l'ONUSIDA, 2021 (<https://aidsinfo.unaids.org>).

Les causes évitables de transmission périnatale du VIH en 2020

DÉSIR D'ENFANT : EN PARLER !

- Le projet n'est pas toujours explicite: y penser et l'aborder en consultation
 - Situation clinique et statut immuno-virologique → CVVIH indétectable ?
 - Le traitement ARV en cours et historique : ATCD intolérance ? Échec ? Résistance ?
 - Le contexte de fertilité : ATCD gynéco-obstétricaux, ATCD paternité, âge → bilan de fertilité ?
 - Le contexte familial/social : conjoint informé ? Dépisté ? vie commune ? conditions de vie ?
 - Bilan sérologique : hépatite(s), rubéole/rougeole, CMV, toxoplasmose, syphilis
 - Etat vaccinal : DTCaP, rubéole/rougeole, hépatite B
 - Prescrire acide folique 0,4mg/j
 - Orienter vers consultation gynécologique : FCV ? bilan fertilité ? dépistage infections

Il est recommandé de proposer un test de dépistage du VIH

- 1. En début de grossesse, puis un contrôle de la sérologie à la consultation du 6e mois, voire à l'accouchement, aux femmes séronégatives qui sont exposées à un risque particulier de transmission (partenaire séropositif, ou de statut sérologique inconnu, multipartenariat)**
- 2. A l'arrivée en travail (test rapide de dépistage)**
 - à toute femme dont le statut VIH n'est pas connu**
 - chez une femme ayant un partenaire séropositif**
- 3. Aux futurs pères et aux partenaires sexuels des femmes enceintes**
- 4. Chez toute femme consultant pour IVG**

Risque élevé d'acquisition du VIH en fin de grossesse et en post-partum

The Journal of Infectious Diseases

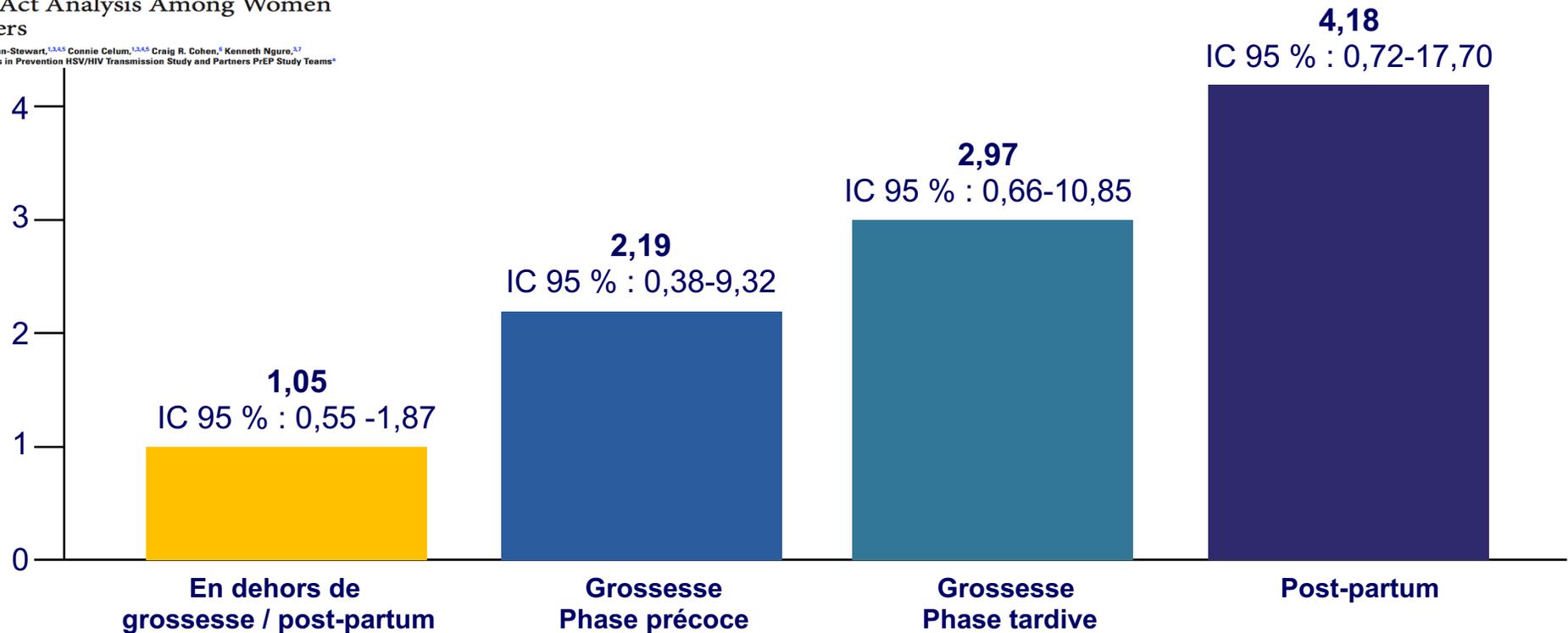
MAJOR ARTICLE



Increased Risk of HIV Acquisition Among Women Throughout Pregnancy and During the Postpartum Period: A Prospective Per-Coital-Act Analysis Among Women With HIV-Infected Partners

Kerry A. Thomson,¹ James Hughes,² Jared M. Baeten,^{1,3,4} Grace John-Stewart,^{1,3,4,5} Connie Celum,^{1,3,4,5} Craig R. Cohen,⁶ Kenneth Nauru,^{3,7} James Kiari,² Nelly Mugo,^{2,8} and Renee Heffron,^{1,2} for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study and Partners PrEP Study Teams*

Infectiosité pour 1 000 rapports sexuels*



* Calculée en considérant comme infectiosité de référence celle d'une femme de 25 ans, non enceinte, n'utilisant pas de PrEP, et dont le partenaire VIH+ a une CV plasmatique de 10 000 c/ml

PrEP pour la femme (Prophylaxie pré-exposition) : place pendant la grossesse

- **Tenofovir/emtricitabine utilisable en PrEP pendant la grossesse**
- Inégalité d'accès pour les femmes
- Proposer la **PrEP aux femmes vulnérables** (à re-tester au 3^e trimestre) : travailleuses du sexe, partenaire à risque, migrantes précaires, transgenres
- Pas d'interaction médicamenteuse avec les hormones (contraception, transgenres)
- Dapivirine anneau et CAB injectable : déconseillés, peu de données grossesse

Prévention de la Transmission périnatale

Situations ...

- *Pec du projet d'enfant chez une femme infectée par le VIH*

- Globalement Deux situations

1) Le VIH est découvert alors que la femme est déjà enceinte et il faut **vite** organiser le suivi de la grossesse et de l'infection afin d'appliquer au mieux les mesures de prévention de la transmission Mère/Enfant et les choix obstétricaux et pédiatriques (idem si la femme est VIH+ mais n'était pas suivie)

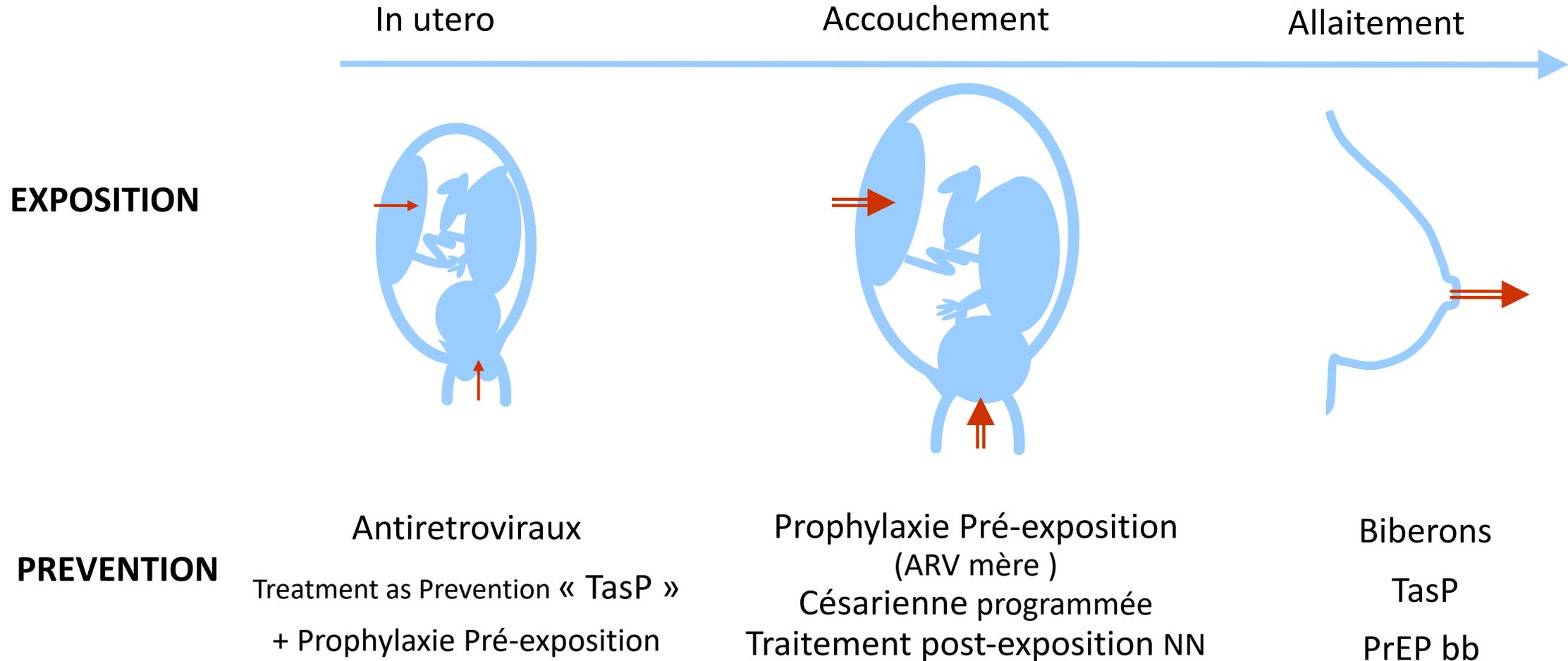
2) La femme (idéalement le couple...) est suivie et traitée pour son VIH et là on peut parler de projet, qui comprendra les évaluations cliniques, virologiques, gynécologiques, celles du partenaire, le choix des traitements adaptés, le passé obstétrical, les choix de modalités d'accouchement..

Avant la conception et au calme...

La situation simple *(on n'ose pas dire idéale !)*

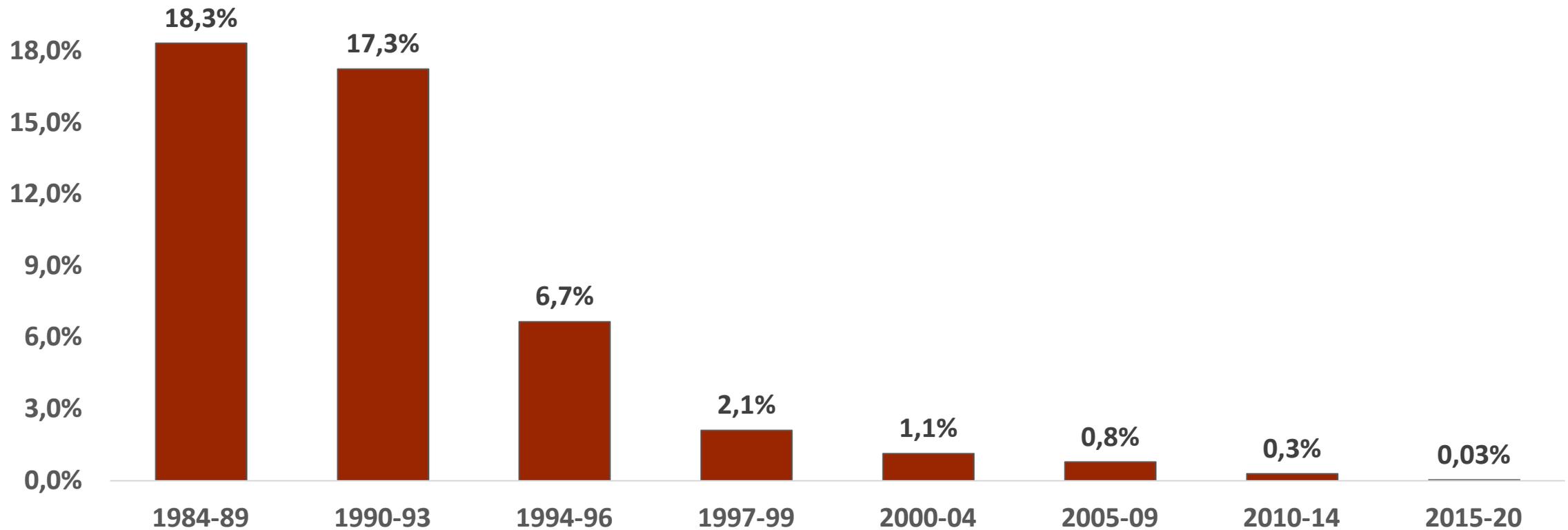
- Femme de moins de 40 ans
- **VIH diagnostiqué avant la grossesse**
- En couple avec le statut VIH du conjoint connu (pas de secret)
- Absences de co-infections et comorbidités
- Papiers et couverture sociale Ok
- **Grossesse désirée et planifiée**
- **Traitement ARV débuté avant conception, compatible avec un grossesse, bien toléré et efficace...**
- Suivi gynécologique régulier

Lignes de prévention de la transmission mère-enfant du VIH





Taux de transmission global Mère/enfant VIH EPF ANRS



> Clin Infect Dis. 2022 Aug 29;ciac703. doi: 10.1093/cid/ciac703. Online ahead of print.

Update of Perinatal HIV-1 Transmission in France: zero transmission for 5482 mothers on continuous ART from conception and with undetectable viral load at delivery

Jeanne Sibiude ¹, Jérôme Le Chenadec ², Laurent Mandelbrot ¹, Alexandre Hoctin ², Catherine Dollfus ³, Albert Faye ⁴, Eida Bui ⁵, Emmanuelle Pannier ⁶, Jade Ghosn ⁷, Valerie Garrait ⁸, Véronique Avettand-Fenoel ⁹, Pierre Frange ¹⁰, Josiane Warszawski ¹¹, Roland Tubiana ¹²

Zéro transmission en succès virologique

cohorte périnatale française 2000-2017 (Sibiude et al CID 2022)

ARV avant la conception + succès virologique à l'accouchement, sans allaitement : **transmission 0 / 5482**

Viral load near delivery (cp/mL)	All time periods N=6316	
	Perinatal transmission rate	
	% (95% CI)	n/N
< 50	0.00 (0.00 - 0.07)	(0/5247)
<lower limit of quantification	0.00 (0.00 - 1.56)	(0/235)
50 - 399	0.20 (0.01 - 1.10)	(1 / 504)
>= 400	2.42 (1.05 - 4.72)	(8 / 330)

Transmission périnatale du VIH-1 en France

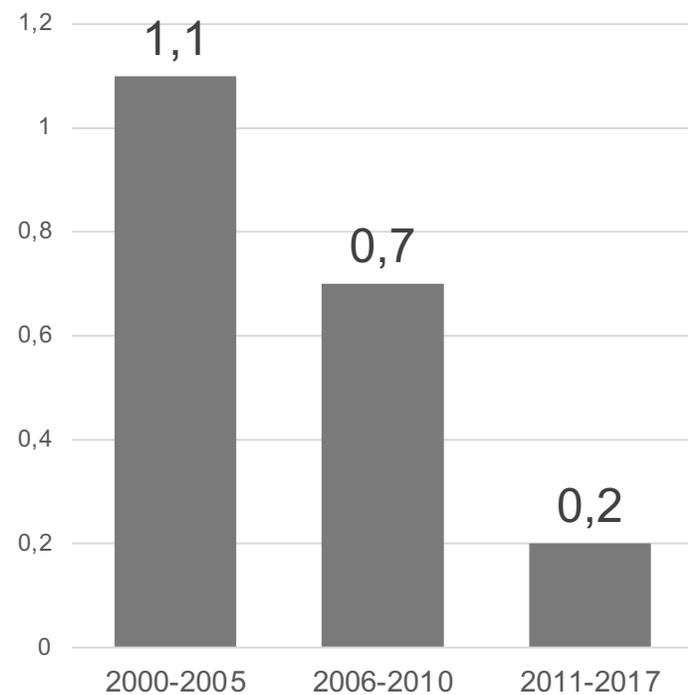
U = U pour les mères sous ARV depuis la conception (1)

- Etude de la cohorte périnatale prospective française (EPF, ANRS C01/11)
- Inclusion de toutes les femmes VIH-1 positives ayant accouché entre 2000 et 2017 et **n'ayant pas allaité**
- Analyse de la transmission périnatale (14 630 enfants inclus dans l'analyse) selon la période, le moment de l'initiation des ARV, la suppression virologique et l'âge gestationnel à la naissance
- Evolution sur 3 périodes : baisse de la transmission au cours du temps

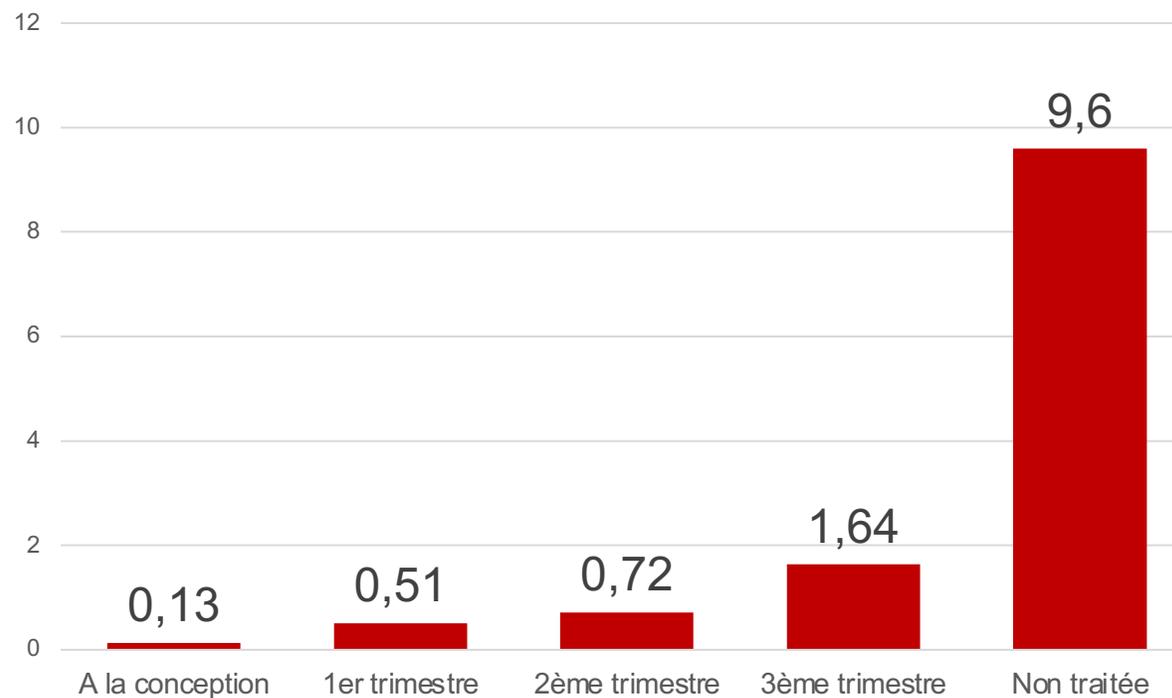
	Période 2000 - 2005	Période 2006 - 2010	Période 2011 - 2017	p
Proportion des femmes recevant des ARV	67,7 %	97,7 %	99,2 %	< 0,001
Proportion des femmes recevant des ARV depuis la conception	22,3 %	46,3 %	65,8 %	< 0,001
Taux de transmission périnatale	1,1 % (58 / 5 123)	0,7 % (30 / 4 660)	0,2 % (10 / 4 907)	

Taux de transmission

En fonction de la période

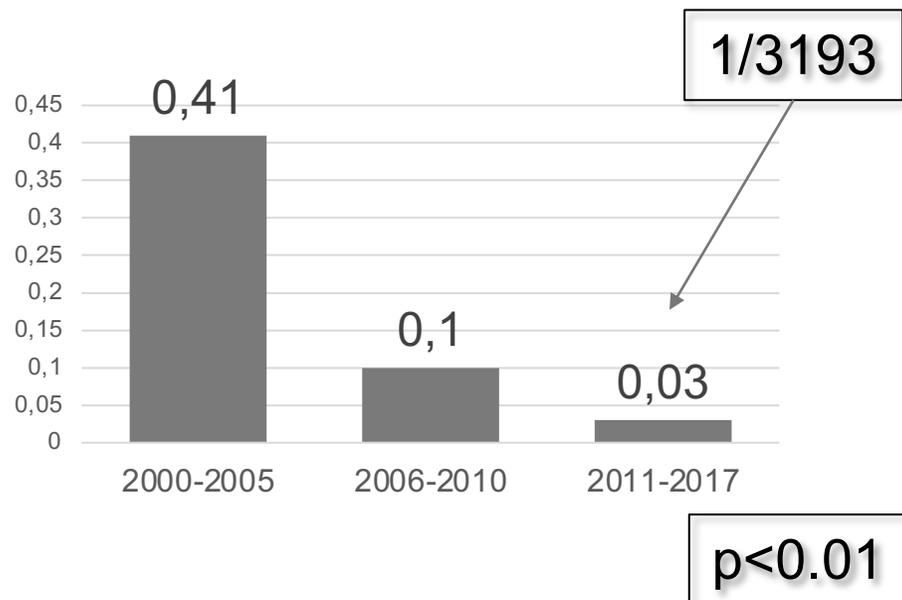


En fonction du début du traitement

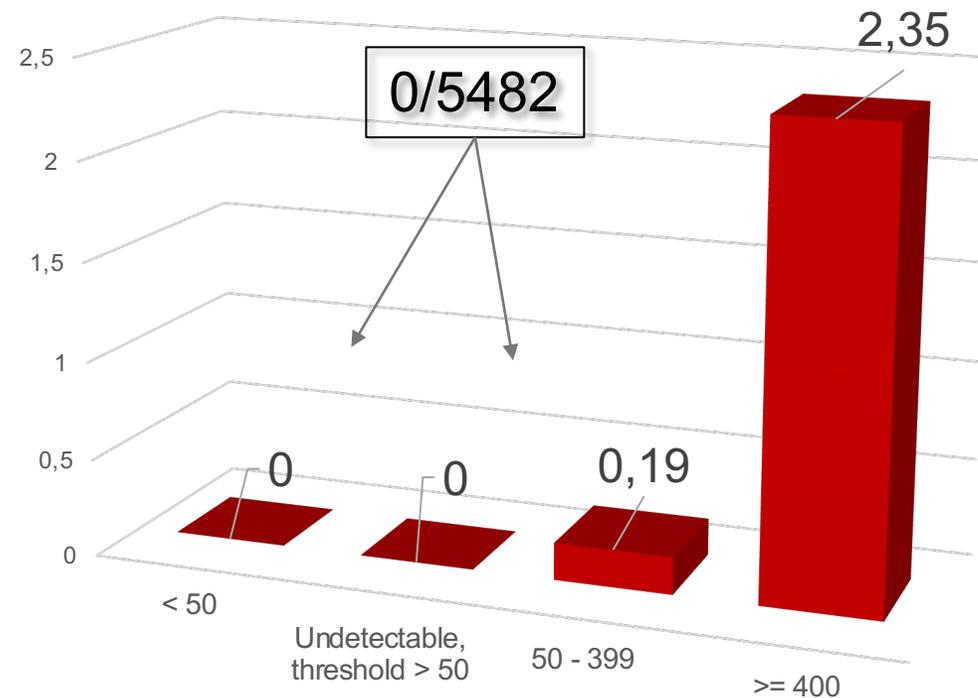


Taux de transmission Parmi les femmes traitées à la conception (N=6 728)

En fonction de la période

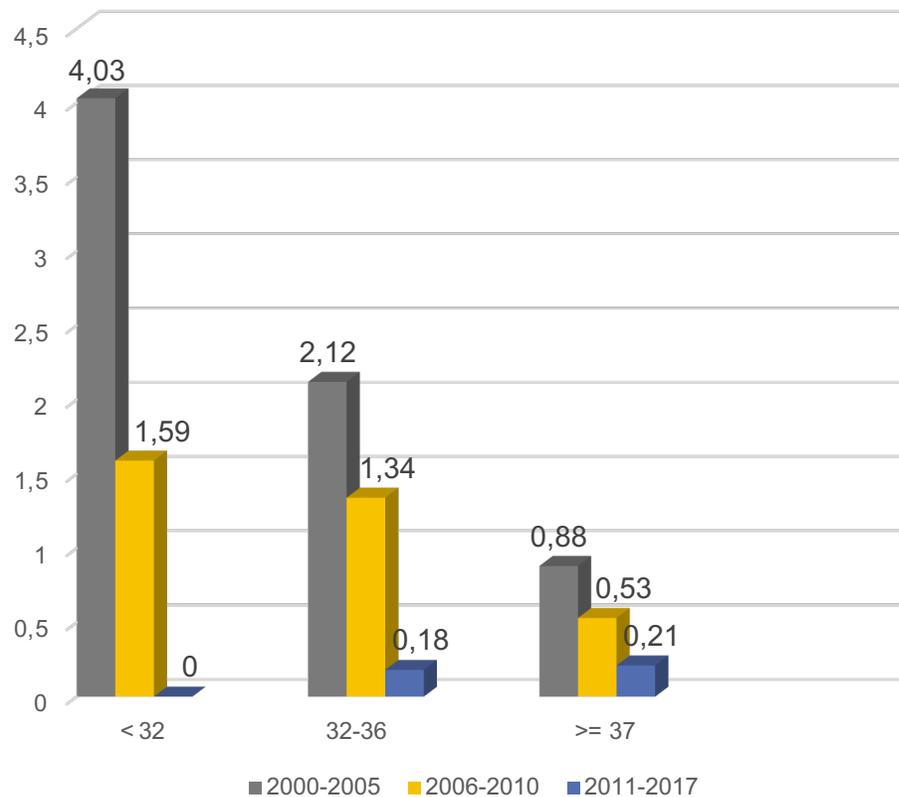


En fonction de la charge virale à l'accouchement



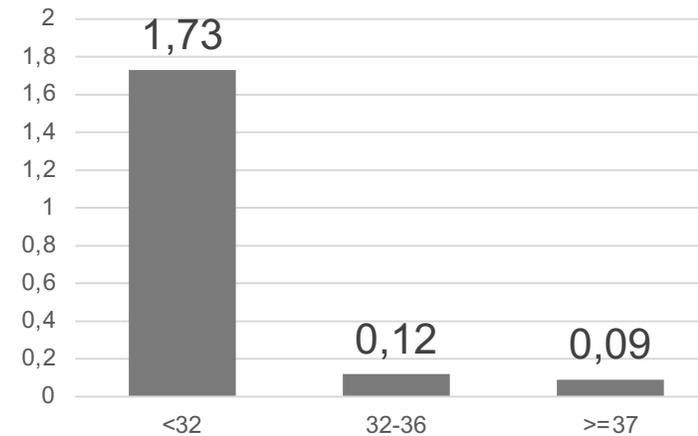
Taux de transmission et prématurité

En fonction de la période



Toutes périodes

Parmi les femmes traitées à la conception



***Traitement antirétroviral et grossesse :
recommandations selon les différentes
situations***

VIH et grossesse

Deux approches différentes

Pays du Nord

Grossesses des femmes infectées sont considérées comme des grossesses à risque, qui requièrent **un suivi pluridisciplinaire individualisé**

Pays du Sud

**Approche
programmatische**

PTME : Qu'est-ce que l'option OMS B+ ?



- Dans l'option B, un traitement ARV suppressif est proposé à la mère pendant la grossesse et poursuivi jusqu'à la fin de l'allaitement
- Dans l'option B +, ce traitement n'est jamais arrêté et il est recommandé d'utiliser un schéma en 1 cp par jour avec efavirenz initialement **Et maintenant avec Dolu/lam/Teno**
- Gros progrès depuis 2014 (plus de 35 Pays) mais nécessite dépistage efficace et suivi des mères et des enfants avec Charges virales pour évaluer les traitements et leurs effets

Transmission Périnatale du VIH : Spécificités Sud

- **Différences :**

- 1) Accès au dépistage et au traitement du VIH en prénatal**
- 2) Type de traitement ARV recommandés et disponibles (Bénéfice/Risque)**
- 3) Niveau de surveillance multidisciplinaire (CV, rétention, lieux et structures d'accouchement)**
- 4) Allaitement Maternel (Bénéfice/Risque)**
- 5) Surveillance des nouveaux-nés**

Comment choisir les ARV pour la grossesse ?



- Disponibilité /Accès
- Efficacité virologique
- Co-infection VHB
- Résistance
- Coût
- Observance
- Pharmacologie : **concentrations maternelles, passage placentaire**
- Tolérance : **mère-grossesse-fœtus-enfant**

Quels sont les risques des antirétroviraux ?

- **Pour le fœtus et l'enfant** : peu de malformations (CIV et AZT, DFTN), hémato, microcéphalie et efavirenz, AZT et fonction cardiaque, DDI et cancer, AZT et cytopathies mitochondriales
- **Pour la mère** : hémato, cytolysse hépatique, prise de poids
- **Pour la grossesse** : accouchements prématurés (spontanés et induits)



Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
Abacavir (ABC)
Didanosine (ddl)
Emtricitabine (FTC)
Lamivudine (3TC)
Stavudine (d4T)
Ténofovir (TDF)
Zidovudine (AZT)
Tenofovir alafénamide (TAF)
Islatravir (ISL)
Inhibiteur de fusion
Enfuvirtide (T20)

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
Efavirenz (EFV)
Névirapine (NVP)
Etravirine (ETR)
Rilpivirine (RPV)
Doravirine (DOR)
Inhibiteur du CCR5
Maraviroc (MVC)

Inhibiteurs de la protéase
Indinavir (IDV)
Nelfinavir (NFV)
Saquinavir (SQV)
Ritonavir (RTV)
Fosamprenavir (FPV)
Lopinavir (LPV)
Atazanavir (ATV)
Tipranavir (TPV)
Darunavir (DRV)
Fostemsavir (FSM)

Inhibiteurs de l'intégrase
Raltégravir (RAL)
Dolutégravir (DTG)
Elvitégravir (EVG)
Bictégravir (BIC)
Cabotégravir (CAB)

Anticorps monoclonal
Ibalizumab

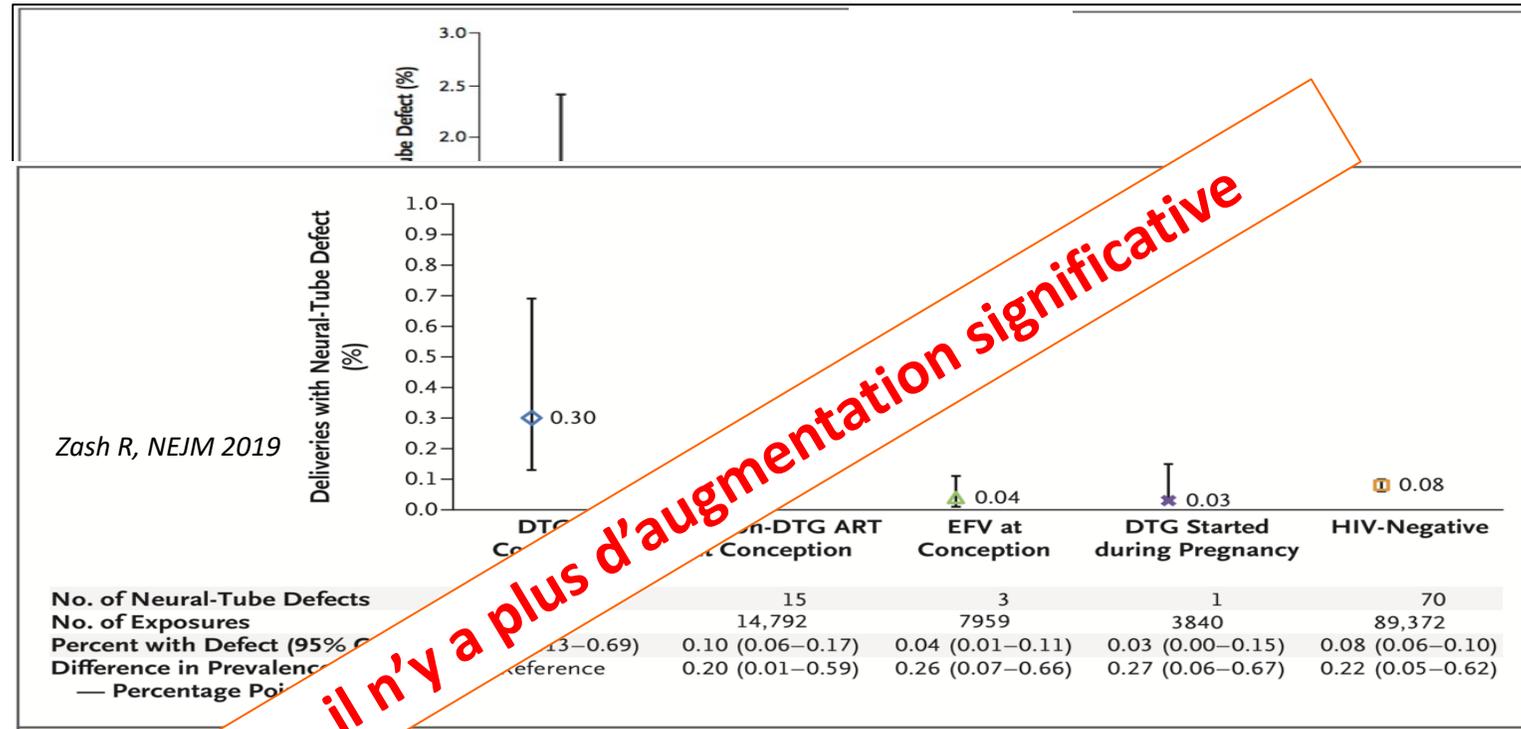
En développement
Inhibiteur de maturation
Inhibiteur de capsid
Lenacapavir (LEN)

Les ARV en 2022

Nouvelles molécules

- **Le plus souvent non recommandées pendant la grossesse par manque de données suffisantes (pendant la grossesse)**
- **Donc évolutif dans le temps et avec l'accumulation de données cliniques**
- **Peu de données issues de la recherche clinique**

Dolutegravir et défauts de fermeture du tube neural : Etude Tsepamo, Botswana, actualisation 2014-2021



IAS 2 aout 2022 :	0.11%	0.11%	0.08%	0.06%	0.07%
	10/9460	25/23664	11/14432	4/6551	108/170723

Neural tube and other birth defects by HIV status and ART regimen in Eswatini

Michelle M. Gill¹, Philisiwe Khumalo¹, Caspian Chouraya¹, Mthokozisi Kunene¹, Futhi Dlamini¹, Heather J. Hoffman², Angela E. Scheuerle³, Bonisile Nhlabatsi⁴, Wiseman Mngometulu⁴, Ntombikayise Dlamini-Madlopha⁴, Nompumelelo Mthunzi⁴, Lynne Mofenson¹

¹Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Washington, DC, USA and Mbabane, Eswatini ²George Washington University, Milken School of Public Health, Washington, DC, USA

³University of Texas Southwestern Medical Center Dallas, Texas, USA ⁴Eswatini Ministry of Health

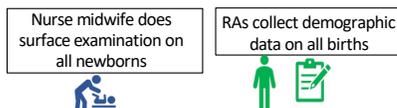
BACKGROUND

- Dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy (ART) has improved viral efficacy and tolerance compared to efavirenz (EFV) ART.
- Early data from Botswana Tsepamo study suggested a potential neural tube defect (NTD) safety signal in infants of women receiving DTG at conception; however, more Tsepamo data show NTD prevalence in infants born to women on DTG at conception of 0.11% (10 NTD/9,460 DTG at conception exposures), not significantly differ from women not living with HIV or women on other ART.¹
- Continued surveillance is needed to more definitively refute the signal among women of reproductive potential.

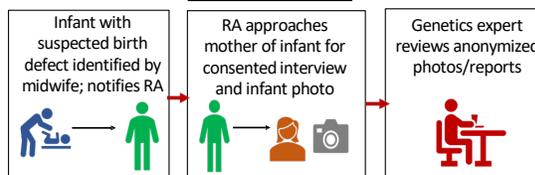
METHODS

- We evaluated birth outcomes in 5 Government hospitals in 4 regions of Eswatini in Sept 2021-Sept 2022 (73% all births in 2021).
- Trained midwives conducted birth surface examination on all newborns.
- Routine data on pregnancy history and HIV/ART status was collected from paper and electronic clinic records.
- Women delivering live or stillborn infants with birth defects were consented for interviews capturing detailed history and exposure data and for photographs of newborns' birth defects.
- Blinded interview data and photographs were reviewed by a medical geneticist for confirmatory defect diagnosis
- We describe rates and 95% confidence intervals (CI) for birth defects by maternal HIV and ART status.

All Newborns at Site (Routine Data)



Newborn with Defect



RA=research assistant

Observed rates of neural tube defects (NTDs) as part of birth surveillance in Eswatini does not support an association of NTD with women on dolutegravir at conception.

RESULTS

- 197 surface defects were identified among 24,830 live and still births (0.79%, 95% CI=0.69-0.91).
- NTD comprised 9.6% of defects; 11/19 NTDs (57.9%) were myelomeningocele/meningocele.
- Most common non-NTD major defect was varus foot malformation (28.3%, 26).
- Nearly all minor defects were polydactyly, postaxial hand, or other/unspecified (96.7%, 88).

TABLE: NTD, Major & Minor Birth Defects by HIV Status and ART Regimen at Conception
Defects / # Exposures (95% Confidence Interval)

Women's HIV Status and ART Conception Regimen	Live/ Stillbirth	NTD	Major non-NTD birth defects	Minor birth defects	Total birth defects
Total*	24,830	19 (0.08%) (0.05-0.12)	92 (0.37%) (0.30-0.45)	91 (0.37%) (0.30-0.45)	197 (0.79%) (0.69-0.91)
HIV-negative	17,270	13 (0.08%) (0.04-0.13)	64 (0.37%) (0.29-0.47)	60 (0.35%) (0.27-0.45)	134 (0.78%) (0.65-0.92)
HIV-positive	7,554	6 (0.08%) (0.03-0.17)	28 (0.37%) (0.25-0.54)	31 (0.41%) (0.28-0.58)	63 (0.83%) (0.64-1.07)
DTG at conception	4,832	4 (0.08%) (0.02-0.21)	18 (0.37%) (0.22-0.59)	22 (0.46%) (0.29-0.69)	42 (0.87%) (0.63-1.18)
EFV at conception	1,248	2 (0.16%) (0.02-0.58)	6 (0.48%) (0.18-1.06)	8 (0.64%) (0.28-1.27)	16 (1.28%) (0.74-2.10)
No ART at conception**	1,027	0	4 (0.39%) (0.11-1.00)	1 (0.10%) (0.00-0.54)	5 (0.49%) (0.16-1.14)

*No birth defects identified among the groups not reflected in table: six women missing HIV status; 361 women living with HIV missing regimen and/or timing data, 80 women on non-DTG/EFV ART) and six women with unknown ART regimen at conception.

**Diagnosed with HIV during pregnancy

RESULTS

- NTD prevalence was 0.08%, 0.08%, and 0.16% for women on DTG at conception, HIV-negative women, and women on EFV at conception, respectively (Table).
- Non-NTD major and minor defects were similar in women on DTG at conception and HIV-negative women (major 0.37% and 0.37%; minor 0.46% and 0.35%, respectively).

CONCLUSIONS

- Similar rates of NTD and non-NTD defects between women on DTG at conception and HIV-negative women were found.
- The NTD rate among women on EFV at conception was higher, but there were fewer EFV-exposed births and the rate had wider CIs.
- With Tsepamo data, there are now >14,000 births among women on DTG at conception and 14 NTDs identified, giving an inverse variance weighted NTD prevalence of 0.098%.
- These data do not support an association of NTD and preconception DTG and provide confidence to initiating women of reproductive potential on DTG.

¹Zash R et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo Study, Botswana. AIDS 2002, July 27-August 2 2022. Late Breaker e-Poster PELBB02.

Author Contact Information:

Email: mjgill@pedaids.org, +1513-833-4403 (mobile)

Acknowledgements: We would like to thank study participants, all the research staff that make this study possible and support from the Eswatini Ministry of Health. ViiV Healthcare provided financial support for the study.



Recommandations OMS 2016-2019 pour le traitement universel du VIH1

Dolutégravir de première intention, même chez les femmes susceptibles de débuter une grossesse

Table 1. Preferred and alternative first-line ART regimens

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^a	TDF + 3TC + EFV 400 mg ^b	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg ^b AZT + 3TC + EFV 600 mg ^b TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^b TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF ^c + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^a

DTG IN FIRST-LINE ART

An updated systematic review conducted in 2019 to support the guidelines reaffirmed that a first-line regimen of DTG combined with two nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTIs) leads to higher viral suppression and lower risk of discontinuing treatment and developing HIV drug resistance compared with EFV-based regimens among treatment-naive adults. DTG has other advantages over EFV, including lower potential for drug–drug interactions, more rapid viral suppression and a higher genetic barrier to developing HIV drug resistance (8,9). DTG is also active against HIV-2 infection, which is naturally resistant to EFV (10,11). However, an increased risk for sleep disorders and weight gain (Box 4) has also been detected (12,13).

ARV et grossesse : quelles recommandations ?

	France Morlat <u>2018</u>	US AidsInfo Mars 2022	British HIV 2020	EACS Octobre 2021	OMS 2016-2019
NRTI systématiques	TDF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC ABC/3TC TAF/FTC	TDF ou ABC + FTC ou 3TC	TDF/FTC ABC/3TC TAF/FTC	TDF/FTC TDF/3TC (ABC) (TAF)
Association préférée	DRV/r 600/100x2 ou ATV/r	DTG, RAL, ATV/r, DRV/r	EFV, ATV/r	DTG après 8 SA RAL 400x2	DTG
Alternatives	RAL EFV après 12 SA	EFV RPV DTG/RPV DTG/3TC	RPV, RAL 400x2 DRV/r 600/100x2, DTG	DRV/r 600/100x2 RPV, EFV ATV/r	EFV IP/r RAL
Données insuffisantes, à éviter	EVG/c RPV, TAF DOR, BIC, MVC, ETR	DOR BIC IBA, FTR	EVG/c TAF au 1e trimestre	DOR BIC	
Déconseillés	COB	COB, EVG/c, ETR, MVC, T-20	COB IP monothérapie	COB, EVG/c, AZT RAL 1200 mg qd	
Contre-indiqués	DTG ou EFV au 1e trimestre				

Attention pictogrammes



Choisir le traitement pour chaque femme selon sa situation

- **Traitement antirétroviral en cours** avant la grossesse (70%) : faut-il changer ?
- **PvVIH non traitée**, ARV-naïve
- **Prise en charge tardive** pendant la grossesse voire l'accouchement
- **Situations particulières** : VIH-2 ou VIH-1 avec charge virale spontanément basse, co-infection VHB, déficit immunitaire, cas personnels complexes !
- **Toujours** : accompagner, contrôler efficacité/tolérance, pouvoir s'adapter

Considérations pharmacologiques

- 1. Attention interactions** : Fer, Ca⁺⁺, Mg, IPP, anti-acides,... millepertuis, kaolin, etc.
- 2. Posologies** : darunavir/r : 600/100 x2 au 3e trimestre, **raltegravir** : 400 x 2
- 3. Rilpivirine** : diminution des concentrations, monitorer ?
- 4. Cobicistat boost** : EVG/c, ATV/c, DRV/c : sous-dosage -> **switcher**
- 5. En cas d'élévation de la CV > 50** : interaction ? observance ? dosages pharmaco

Patiente déjà traitée en succès virologique : faut-il changer en raison de la grossesse?

Prise en soins pré-conceptionnelle ++ (ac folique, préventions, et choix d'ARV)

En cours de grossesse, le plus possible maintenir le traitement efficace et toléré

Mais le ré-évaluer

Switch envisageable dans tous les guidelines (*EACS : envisager si BIC, EVG, DOR, bithérapies ou COBI, RPV*)

Questions à poser :

- Tolérance maternelle ?
- Sécurité foétale ?
- Observance ?
- Pertinence en préconceptionnel ? Grossesse débutante ? après 8 SA ?

Prise en soins tardive

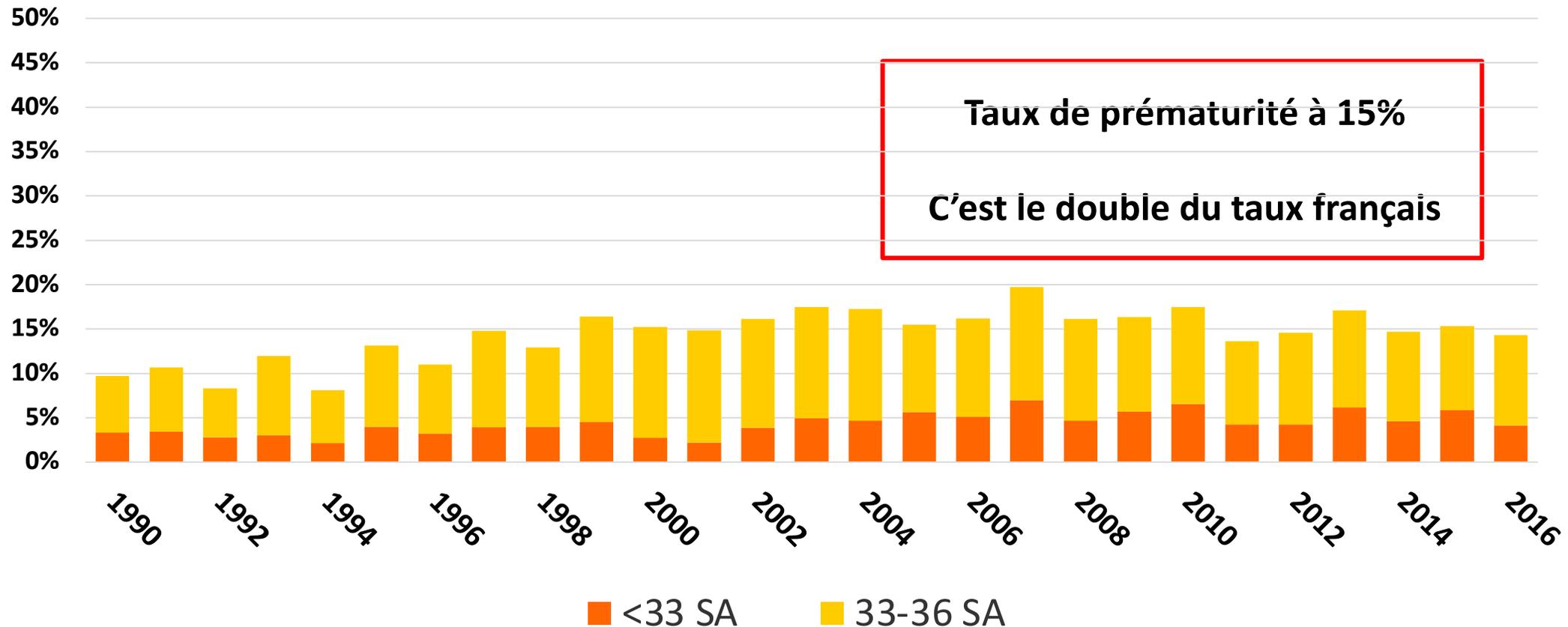
- Plusieurs situations différentes :
- Femme se sachant VIH+ non suivie ou ne prenant pas d'ARV
 - Dépistage VIH tardif au 3e trimestre de la grossesse
 - Dépistage en catastrophe à l'accouchement

Traitement maternel
<ul style="list-style-type: none">• 2 NUC + 1 ISTI (dolutegravir ou raltégravir)
Accouchement
<ul style="list-style-type: none">• Césarienne programmée + Perfusion d' AZT• ARV urgent (avec INI ou NNRTI)
Prophylaxie néonatale
<ul style="list-style-type: none">• Renforcée : AZT+3TC+NVP puis relais INI

Grossesse + VIH = grossesse à risques

- **Morts maternelles** : aOR 21.52 (95%CI : 12.96–35.72) (*Arab et al. Obstet Gynecol 2016*)
- **Accouchement prématuré** : augmentation retrouvée dans de nombreuses cohortes et dans un essai randomisé (trithérapie vs monothérapie AZT, *Fowler IMPAACT, NEJM 2016*)
- **En France taux de prématurité sous ARV = 15%** (*Sibiude et al, CID 2014, Warszawski et al, IAS 2017*)
- **Y a-t-il des moyens de prévention spécifiques ?**
 - Prématurité spontanée ou médicalement indiquée ?
 - Progestérone 17aOH IM : pas de réduction de prématurité (*Price JT, Lancet HIV. 2021*)
 - Progestérone vaginale = essai en cours

Risque d'accouchement prématuré : associé aux traitements ARV précoces et efficaces alors qu'on attendait le contraire

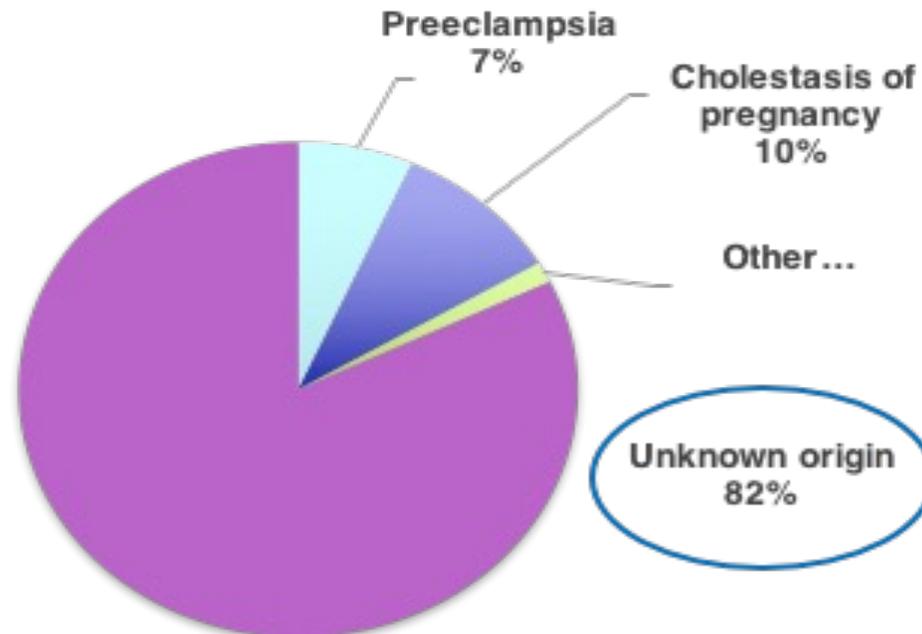


Taux de prématurité à 15%
C'est le double du taux français

Liver enzyme elevation and ART in HIV+ pregnancies

Sibiude et al, JAIDS 2019

- LEE incidence = 16.7% (959/5748 pregnancies) *ANRS-EPF 2005–2014*
- 2% (112/5748) severe LEE (grade 3–4)



- Impact on pregnancy:
 - 51 hospitalisations
 - 13 Cesareans + 3 inductions
 - 49 ART switch
- Significant association between LEE and preterm birth

HBV or HCV Coinfection in HIV-1-Infected Pregnant Women in France: Prevalence and Pregnancy Outcomes

Valérie Benhammou, PhD, Roland Tubiana, MD,† Sophie Matheron, MD, PhD,‡
Pierre Sellier, MD, PhD,§ Laurent Mandelbrot, MD, PhD,||¶ Jérôme Le Chenadec, MS,¶
Emmanuelle Marel, MS,¶ Babak Khoshnood, MD, PhD,* and Josiane Warszawski, MD, PhD,¶#
for the ANRS CO1/CO11-EPF French Perinatal Cohort study group*

J Acquir Immune Defic Syndr Volume 77, Number 5, April 15, 2018

Background: Chronic hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection is frequent in HIV-infected persons but their impact on pregnant HIV-infected women is understudied. We explored whether these coinfections are associated with adverse pregnancy outcomes and lower response to antiretroviral therapy (ART).

Methods: Pregnancies in HIV-1–infected women included in the ANRS French Perinatal Cohort between 2005 and 2013 were analyzed if HBV and HCV infection statuses were available.

Results: Among 4236 women, the prevalence of HBV (HBs Ag+) and HCV (RNA+) were 6.2% (95% confidence interval: 5.4 to 6.8) and 1.7% (1.3 to 2.1), respectively. HCV coinfection was strongly associated with a history of drug use; HBV coinfection was 6 times more frequent in women born in Sub-Saharan Africa than in European France.

Baseline HIV viral load, CD4 count, and HIV

care during pregnancy were similar in coinfecting and monoinfected HIV mothers, except that 90% of HBV/HIV women were receiving tenofovir and/or lamivudine or emtricitabine. HCV coinfection was significantly associated with cholestasis [adjusted odds ratio: 4.1 (1.5–10.8), $P = 0.005$], preterm delivery [3.0 (1.6–5.7), $P = 0.001$], lower CD4 [2.6 (1.0–6.4), $P = 0.001$], and detectable viral load [2.3 (1.0–5.5), $P = 0.06$] at the end of pregnancy. HBV coinfection was not associated with any of these outcomes.

Conclusions: In HIV-infected women, chronic HBV infection, mostly treated using targeted ART, had no major impact on the course of pregnancy. By contrast, chronic HCV infection was associated with a higher risk of obstetrical complications and a poorer immune–virological response to ART. It is yet unknown whether cure of HCV infection before conception can limit these adverse outcomes.

Prévention chez l'enfant

- **Allaitement artificiel**
- **Prophylaxie :**
 - zidovudine pendant 4 semaines (AI)
 - ou
 - **névirapine pendant 2 semaines (AI)**
- **Renforcement de prophylaxie néonatale dans les cas suivants :**
 - mère n'ayant pas reçu de traitement durant la grossesse (AII),
 - charge virale maternelle > 400 copies/mL à l'accouchement (AII),
 - traitement maternel de durée insuffisante (inférieur à 4-6 semaines) (AII)

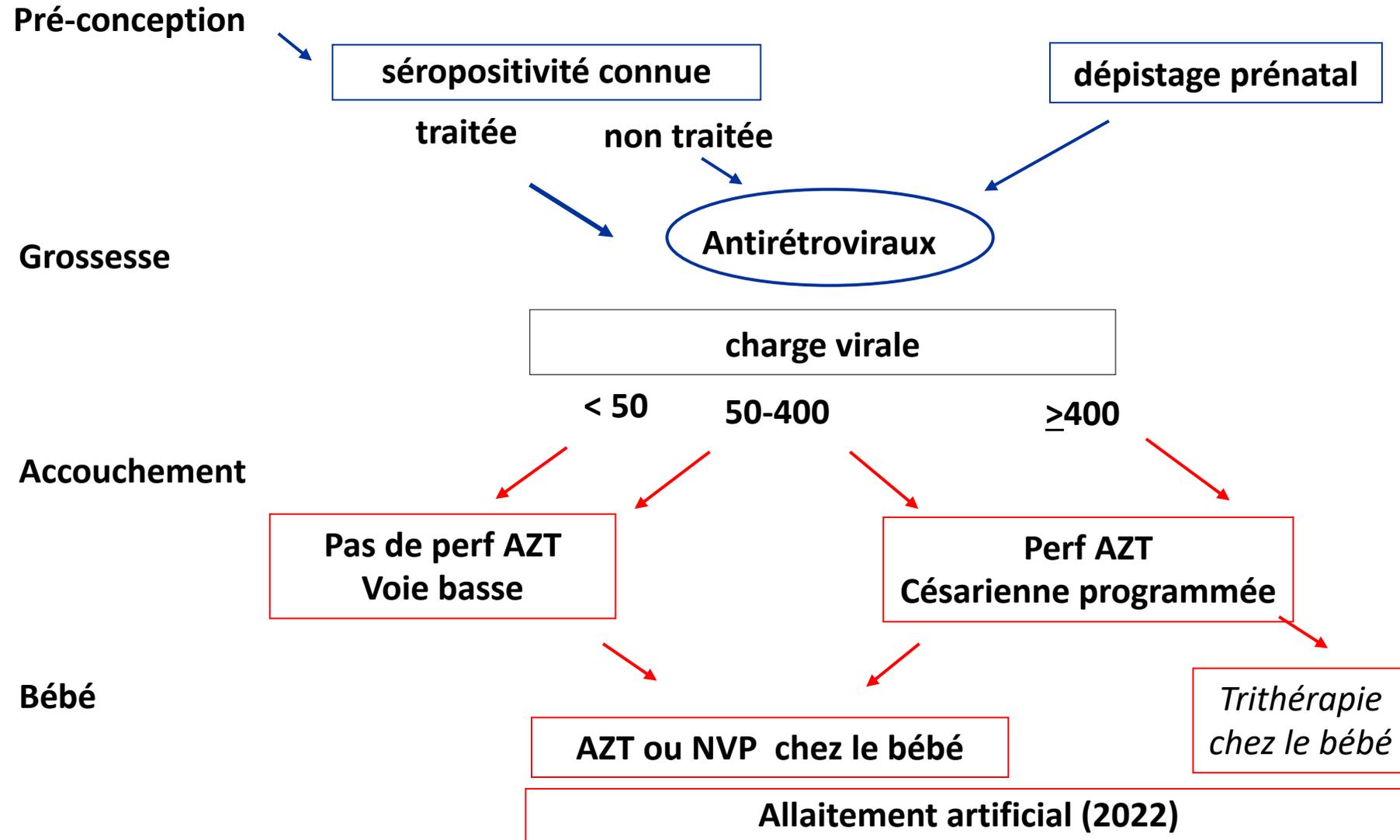
SUIVI DE LA GROSSESSE

Suivi mensuel:

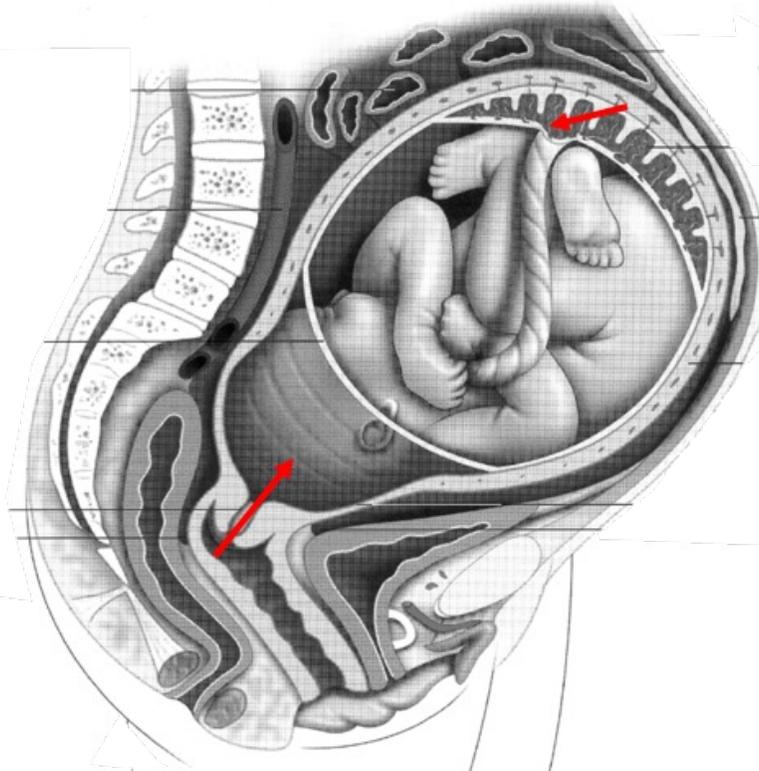
Préconceptionnel = idéal, puis

- **Clinique** : signes évolutivité infection VIH, toxicité des ARV, troubles digestifs
- **Adhésion au traitement ARV** : interroger sur modalités de prise (heures de prise(s), repas?), effets indésirables ressentis, difficultés liées nausées/vomissements?, ...
- **Interactions potentielles** : alginates et ARV = intervalle 2h minimum++; cations Fer/Mg = à distance anti-intégrases++; argile/kaolin/plantes = interactions négatives potentielles
- **Biologique** : hémogramme, BH, créatinine, protéinurie/glycosurie, ECBU, sérologies initiales + suivi si nécessaire...
- **CD4** trimestriel, sauf si $< 200/\text{mm}^3$ (→ cotrimoxazole)
- **CVVIH** mensuelle: adhérence/efficacité multithérapie, décision mode accouchement sur CV à 34-36 SA++
- **Dosage des ARV** si échec virologique, anomalies biologiques, suspicion interaction, doute sur observance, diminution C° au cours de la grossesse...
- **Supplémentation** : acide folique, Vitamine D trimestrielle, fer

Prévention de la transmission mère-enfant du VIH



Accouchement et VIH



- Voie basse lorsque $CV < 50$ c/mL
- Césarienne prophylactique si $CV > 400$ c/mL
- Evaluer au cas par cas lorsque CV entre 50 et 400 c/mL, en envisageant un renforcement du traitement ARV et un contrôle rapproché
- Perfusion de zidovudine si $CV > 50$ c/mL (attention posologie d'AZT réduite de moitié)

Prise en charge obstétricale : jusqu'où aller ?

- **Voie basse si CV < 50 c/mL / Césarienne prophylactique si CV > 400 c/mL**
- **CV entre 50 et 400 c/mL, recherche cause +/- renforcer le traitement ; contrôle rapproché**
- **Pas de bénéfice pour VIH de la césarienne après membranes rompues, en travail actif**
- **Perfusion de zidovudine si CV > 50 c/mL**
- **pH ou électrode au scalp : contre-indiqués**
- **Déclenchement : possible, avec prudence si CV contrôlée depuis peu de temps**
- **Rupture prématurée des membranes :**
 - **À terme : faire accoucher**
 - **Avant 34-37 SA : expectative possible selon la charge virale et surtout le terme**

Quelques obstacles courants

- **Secret**
- **Refus de soins**
- **Difficultés sociales**
- **Isolement, stigmatisation**
- **Accès aux structures adéquates**
- **Manque de communication entre professionnels**

Propositions

- Dépistage : **Apaisé** (pour protéger l'enfant), par équipes **formées et motivées**, à tout moment de la grossesse et de l'allaitement
- Aide de l'entourage et des communautés
- Dépistage futurs Pères
- ARV : **délégation de taches**
- **Organisation** claire des parcours pour Mère/Enfant et équipes de soin
- Accessibilité des Traitements ARV simplifiés recommandés
- Allaitement protégé ou artificiel exclusif

Et après la grossesse...

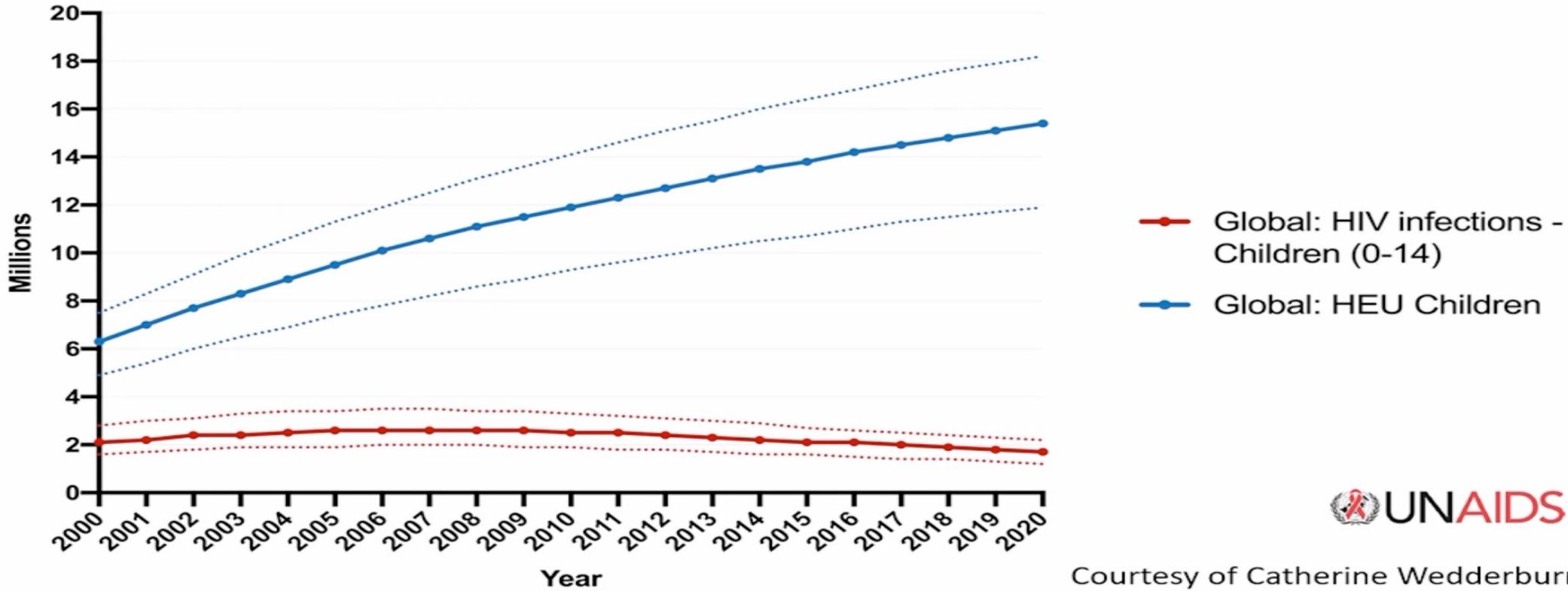
- **Suites de couches : ré-expliquer suivi, traitement, contraception**
- **Revoir la situation du père : révélation VIH ?, dépistage ?**
- **Organiser le suivi de l'enfant**
- **S'assurer du suivi de la mère**



U=U
Undetectable = Untransmittable

?

There are 15 million children globally who are HIV-exposed and uninfected



Courtesy of Catherine Wedderburn

VIH & Grossesse : à retenir

- **Grossesse à risque** : consultation préconceptionnelle, suivi rapproché, interdisciplinarité, attention à la patiente
- **Traitement précoce**, objectif charge virale indétectable
- **Conduite obstétricale** plus souple si charge virale indétectable au long cours
- **Pas de fenêtre thérapeutique**, notamment avant un accouchement ou césarienne
- Tenir compte du contexte **psychologique et sociétal**
- **Ne plus exclure** systématiquement les femmes enceintes des essais thérapeutiques
- Continuer le suivi : cohortes, registres allaitement