

Infection par le VIH et Grossesse Prévention de la Transmission Mère- Enfant (PTME)

Odile Launay

Centre d'Investigation Clinique de vaccinologie Cochin-Pasteur,
Pôle de médecine, Groupe Hospitalier Cochin-St Vincent de Paul



DIU Physiopathologie et thérapeutique en maladies infectieuses 4 mai 2007

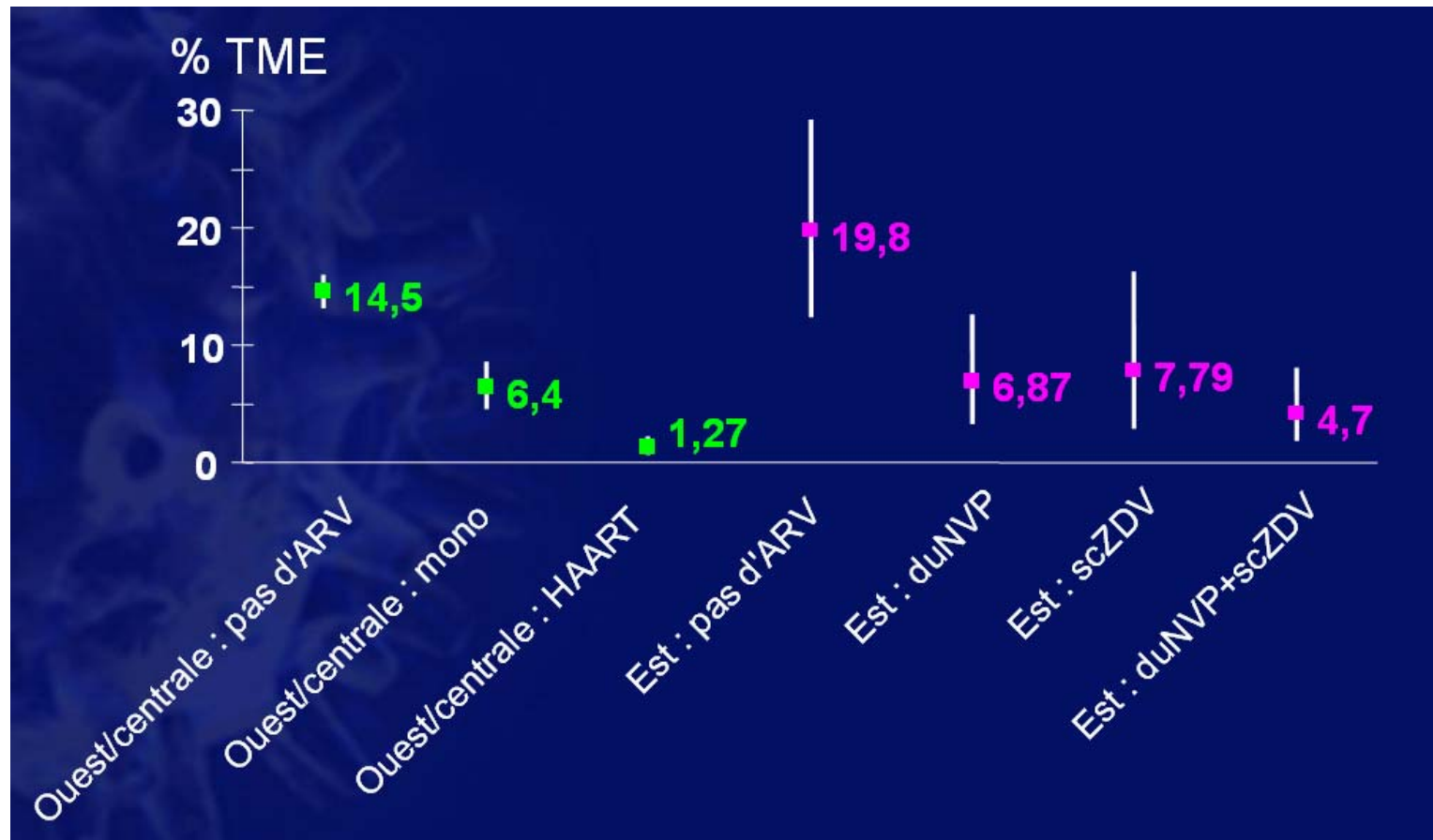
Taux de Transmission Materno-Fœtale sans intervention

- Afrique Sub saharienne: 40 à 50 %
- Europe: 15 à 20 %
- En France :
 - 1985 (sans traitement) : 20 à 40 %
 - 2001 (sous traitement): 1% (échecs de la prise en charge)

Principales causes des différences entre les taux de TMF en Afrique et en Europe

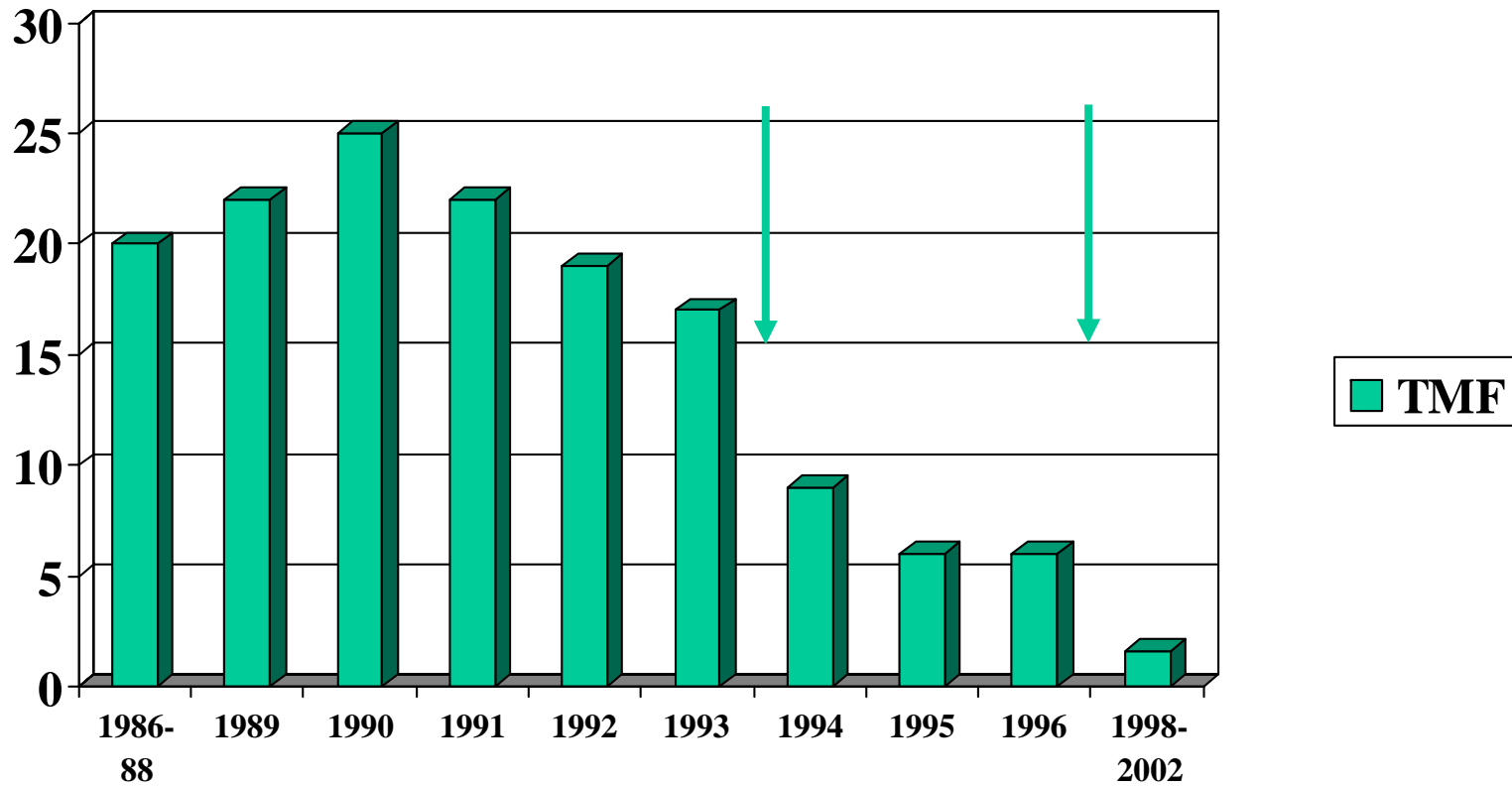
1. Allaitement maternel (14 %)
2. État clinique des mères
3. Infections associées
4. Carences nutritionnelles

Taux de TME en Europe selon les zones géographiques et les schémas de prophylaxie utilisés



Thorne C, IAS 2005, Abs. TuOa0301

Evolution du taux de TMF en France



Enquête Périnatale Française, ANRS, INSERM U292

Différents stades de la transmission du VIH dans la PTME

La transmission se fait essentiellement au moment de l'accouchement (75%)

Mais la transmission peut aussi se faire :

- avant l'accouchement in utero (25%) : femmes très immunodéprimées (à partir du 2^{ème} trimestre)
- après l'accouchement : rôle de l'allaitement maternel (augmentation du risque évaluée à 14% des enfants contaminés si infection VIH chronique, à 29% si primo-infection)

Facteurs favorisant la TME du VIH

1. Facteurs liés à l'état d'avancement de la maladie VIH

- signes cliniques de Sida
- statut nutritionnel
- CD4 bas
- charge virale VIH élevée

2. Infection maternelle associée

- générale : bactérienne ou virale
- locale : infections génitales, MST
- co-infection VIH-VHC

Facteurs favorisant la TME du VIH

Importance pronostique de la charge virale VIH à l'accouchement

Taux de transmission

- CV < 50 copies/ml: 0,3%
- CV < 1 000 copies/ml: 0,6%
- 1 000 < CV < 10 000 copies/ml: 1,5%
- CV > 10 000 copies/ml: 7,3%

Pas de risque nul +++++

Facteurs favorisant la TME du VIH (2)

3. Complications gynéco-obstétricales

- Infection des annexes
- Décollement placentaire
- Rupture prématurée des membranes
- accouchement prématuré (6,8% de transmission pour les enfants nés < 33 SA, vs 1,2% pour les autres)

4. Allaitement Maternel

Comment prévenir la TME du VIH?

Rappels

le dépistage doit être systématiquement proposé à toute femme enceinte

Un 2d dépistage peut être proposé au 6e mois en cas d'exposition au risque (partenaire infecté ou statut non connu)

Proposer le dépistage au conjoint

Comment prévenir la TME du VIH?

La PTME doit concerner les 3 périodes à risque de transmission :

1. *per partum* : traitement antirétroviral
2. accouchement : protocoles thérapeutiques + prise en charge obstétricale appropriée
3. *post partum* : allaitement artificiel et traitement du nouveau-né

Comment prévenir la TME du VIH?

Importance d'un suivi pluri-disciplinaire si possible sur un site unique

- obstétriciens, cliniciens spécialistes du VIH, pédiatre
- virologue et pharmacologue
- pharmaciens, psychologue
- assistante sociale

Enjeux: observance au traitement antirétroviral et suivi de la grossesse

Modalités du traitement antirétroviral (1)

Objectifs du traitement antirétroviral

- diminuer le risque de TME
- assurer un traitement optimal pour la mère pour préserver l'avenir thérapeutique
- limiter la toxicité pour l'enfant

Schémas différents suivant l'accessibilité
aux traitements

Prévention TME : études prospectives dans les pays industrialisés

| Étude | Schéma global de l'étude | Traitements préventifs | | | Résultats sur les taux de TME |
|----------------------|---|--|--|---|--|
| | | Mère <i>ante-partum</i> (voie orale) | Mère <i>intra-partum</i> | Nouveau-né (voie orale) | |
| PACTG 076 (1) | ZDV vs placebo | Début 14-34 s ZDV 100 mg x 5/j | Perf. cont. : 2 mg/kg IV sur 1 h puis 1 mg/kg/h | ZDV 2 mg/kg/6 h pdt 6 s | 8,3 % (ZDV) vs 25,5 % (placebo) |
| ANRS 075 (2) | ZDV + 3TC | Idem PACTG076 + 3TC 150mgx2/j à 32 sem. | Idem PACTG076 | Idem PACTG076 + 3TC 2 mg/kg/12 h | 1,6 % |
| PACTG 185 (3) | - ZDV + IVIg (hyperimmunes ou standards) | Idem PACTG 076 + IVIg | Idem PACTG 076 | Idem PACTG 076 | 4,8 % |
| PACTG 316 (4) | Rajout de NVP (vs pas de rajout) au trt ART | ART | ART + NVP 200 mg <i>po</i> | ART + NVP 2 mg/kg <i>po</i> à H48 | 1,4 % (ART + NVP) vs 1,6 % (ART) |

(1) Connor et al. *N Engl J Med.* 1994, 331 : 1173-80. (2) Mandelbrot et al. *JAMA.* 2001, 285 : 2083-93.
 (3) Stiehm et al. *J Infect Dis.* 1999, 179 : 567-75. (4) Dorenbaum et al. *CROI.* 2001, Abstract.

Modalités du traitement antirétroviral (2)

Grossesse chez une femme déjà traitée

- si traitement efficace et bien toléré, pas de modification du traitement sauf médicament CI (efavirenz, ddC) ou déconseillé (association stavudine-didanosine) pendant la grossesse
- si traitement insuffisamment actif proposer de préférence une association de 2 IN et 1 IP avec l'aide d'un génotype de résistance

Modalités du traitement antirétroviral (3)

Grossesse chez une femme non traitée

- si $CD4 > 350/mm^3$: pas d'indication du traitement pour elle-même, traitement à démarrer à 28SA (sauf cas particulier)
- Si $CD4 < 350/mm^3$: début du traitement le plus rapidement possible
- traitement par trithérapie de préférence une association de 2 IN et 1 IP en évitant l'association stavudine-didanosine avec l'aide d'un génotype de résistance

Modalités du traitement antirétroviral (4)

Objectifs du traitement: obtenir une charge virale indétectable le plus rapidement possible

Surveillance clinique (observance, tolérance) et biologique (CD4, CV, biologie hépatique, diabète, signes de toxicité mitochondriale (lactatémie et lipasémie))

Tolérance des antirétroviraux au cours de la grossesse (1)

Toxicité pour la mère

- Risque augmentée d'acidose lactique avec association stavudine-didanosine
- Risque de toxicité en cas d'introduction de la NVP
- Augmentation du risque de diabète gestationnel avec les IP
- Prématurité modérée en cas de multithérapie par rapport aux mono ou bithérapie

Tolérance des antirétroviraux au cours de la grossesse (2)

Toxicité pour l'enfant

- passage des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la TI
- pas d'augmentation démontrée des malformations des n-és exposés
- risque de toxicité mitochondriale avec une symptomatologie essentiellement neurologique (hypertonie, retard cognitif, convulsions, troubles du comportement). Evolution inconnue. Fréquence dans la cohorte française: 0,3%

Modalités de suivi du traitement antirétroviral (5)

| | 1er trimestre | 2ème trimestre | 3ème trimestre |
|--|--|--|--|
| Traitement efficace bien toléré | CD4/CV NFS-plaquettes, transaminases, lipase Glycémie à jeun | CD4/CV NFS-plaquettes, transaminases, lipase Glycémie à jeun et pp | Suivi mensuel CD4/CV NFS-plaquettes, transaminases, lipase Glycémie à jeun |
| Traitement débuté ou modifié en cours de grossesse | CD4/CV NFS-plaquettes, transaminases, lipase Glycémie à jeun Génotype de résistance | Suivi mensuel CD4/CV NFS-plaquettes, transaminases, lipase Glycémie à jeun et pp | Suivi mensuel CD4/CV NFS-plaquettes, transaminases, lipase Glycémie à jeun |

Prise en charge obstétricale

Prévenir l'accouchement prématuré :

- repos
- tocolytiques
- Dépistage et TRT systématique des infections cervico-vaginales et des MST

Eviter les manœuvres obstétricales :

- Amnioscopie
- Décollement des membranes
- Gels de prostaglandines
- pH au scalp, électrode de scalp, oxymétrie, tocographie interne
- Discuter nécessité d'une amniocentèse

Mode d'accouchement

Effet protecteur de la césarienne :

- avant travail
- à membranes intactes
- dans le cadre de la prophylaxie de la TMF par AZT en monothérapie

Non démontré :

- en travail
- à membranes rompues
- en cas de CV indétectable, notamment sous multithérapie

Indications de la césarienne programmée à 38 SA

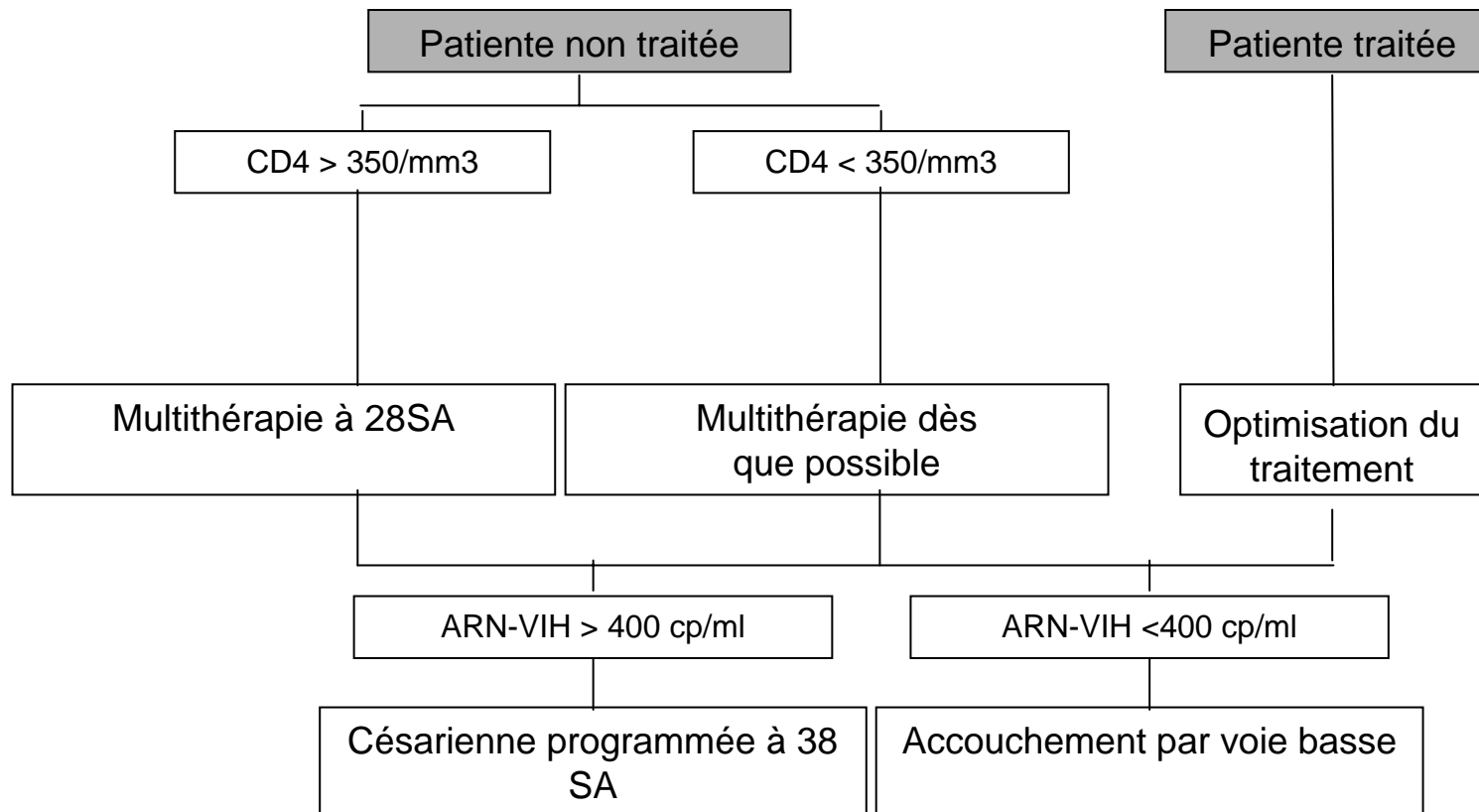
- indication obstétricale
- CV > 400 copies/ml à 36 SA
- prise en charge tardive de l'infection par le VIH (> 8eme mois)

NB: dans certains cas une césarienne peut être réalisée en urgence

Accouchement par voie basse

- seulement si CV < 400 copies/ml à 36SA
- perfusion de zidovudine en continu (dose de charge sur 1h puis dose d'entretien à $\frac{1}{2}$ dose
- maintien de la poche des eaux
- désinfection vaginale
- recherche de signes infectieux

Arbre décisionnel PTME en 2007



Traitement du nouveau-né

1. Traitement antirétroviral

- zidovudine sirop à 10%: 4mg/kg x 2/j pendant 4 à 6 semaines
- traitement intensifié (absence de ttt ARV chez la mère ou ttt < 8 semaines, CV élevée à l'accouchement, prématurité < 33SA)

2. allaitement artificiel+++

NB calendrier vaccinal normal sauf BCG avant PCR de 3 mois

Suivi de l'enfant non-infecté

| | Cordon | Jo | J3-J5 | S2 | M1 | M3-M6 |
|----------------------|---------------|-----------|--------------|-----------|-----------|--------------|
| CMV | x | | | | x | x |
| Toxo | x | | | | x | x |
| VHC | x | | | | | x (1) |
| PCR VIH | | | x | | x | x |
| NFS | | x | x | x | x | x |
| CD4 | | | x | | | |
| K⁺ | | x | x | x | x | x |
| Transa / CK | | x | x | x | x | x |
| Lipase | | x | x | x | x | x |
| Lactates | | x | x | x | x | x |
| Dosage ARV | x | | x | | x | |

Suivi de la femme en post partum

Arrêt du traitement antirétroviral s'il n'existait pas d'indication au traitement ARV pour la femme (attention si NVP et co-infection VHB) et visite 1 mois après avec bilan

Maintien du traitement dans les autres cas

Discuter de la contraception

PTME VIH-2

Risque de TMF : 1 à 2 % en l'absence de traitement

Surveillance du taux de CD4 (CV dans de rares labos)

Prévention par AZT en monothérapie

VB en l'absence de déficit immunitaire