

Colloque TrT5 - décembre 2012

***Avoir un enfant quand on est séropositive  
ou séropositif au VIH :  
quelles sont les options ?***

Pr Laurent Mandelbrot  
Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique,  
Hôpital Louis Mourier, Colombes  
Université Paris 7 - Diderot

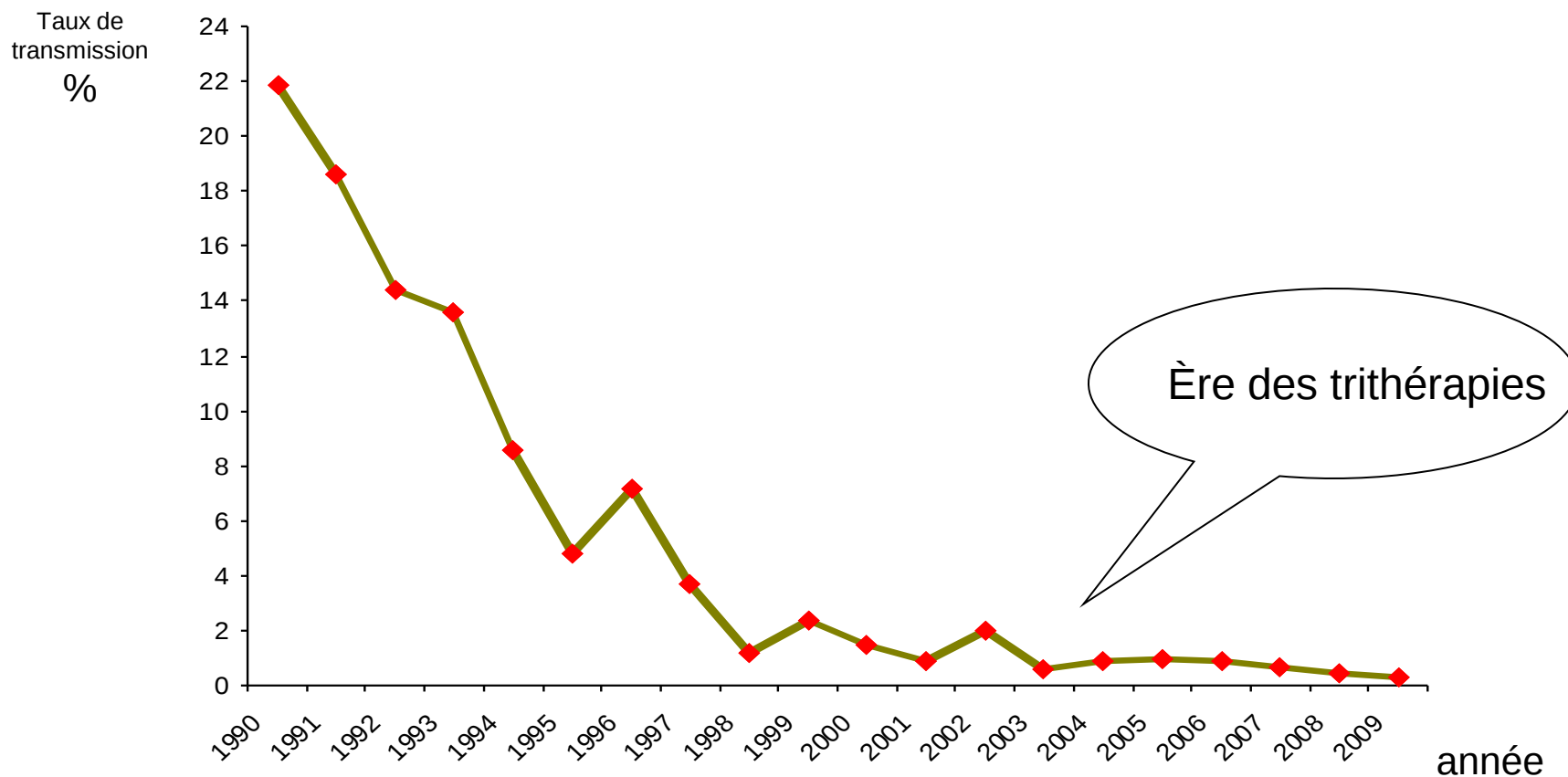
EPF CO01  
anRS  
INSERM CESP 1018



***Grossesse chez une femme séropositive  
au VIH : une grossesse comme une  
autre ou une grossesse à risque ?***

# Transmission mère-enfant du VIH-1

EPF  
anRS  
INSERM  
CESP 1018

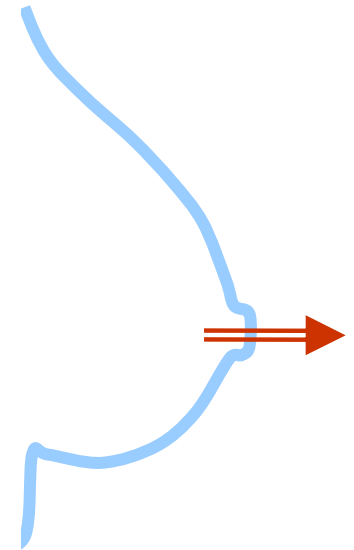
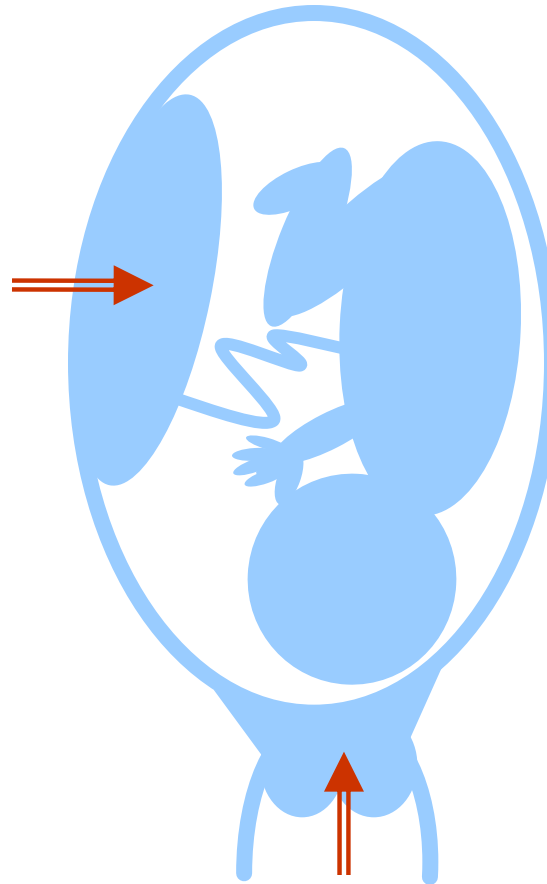


# ***Moments et mécanismes de la TME***

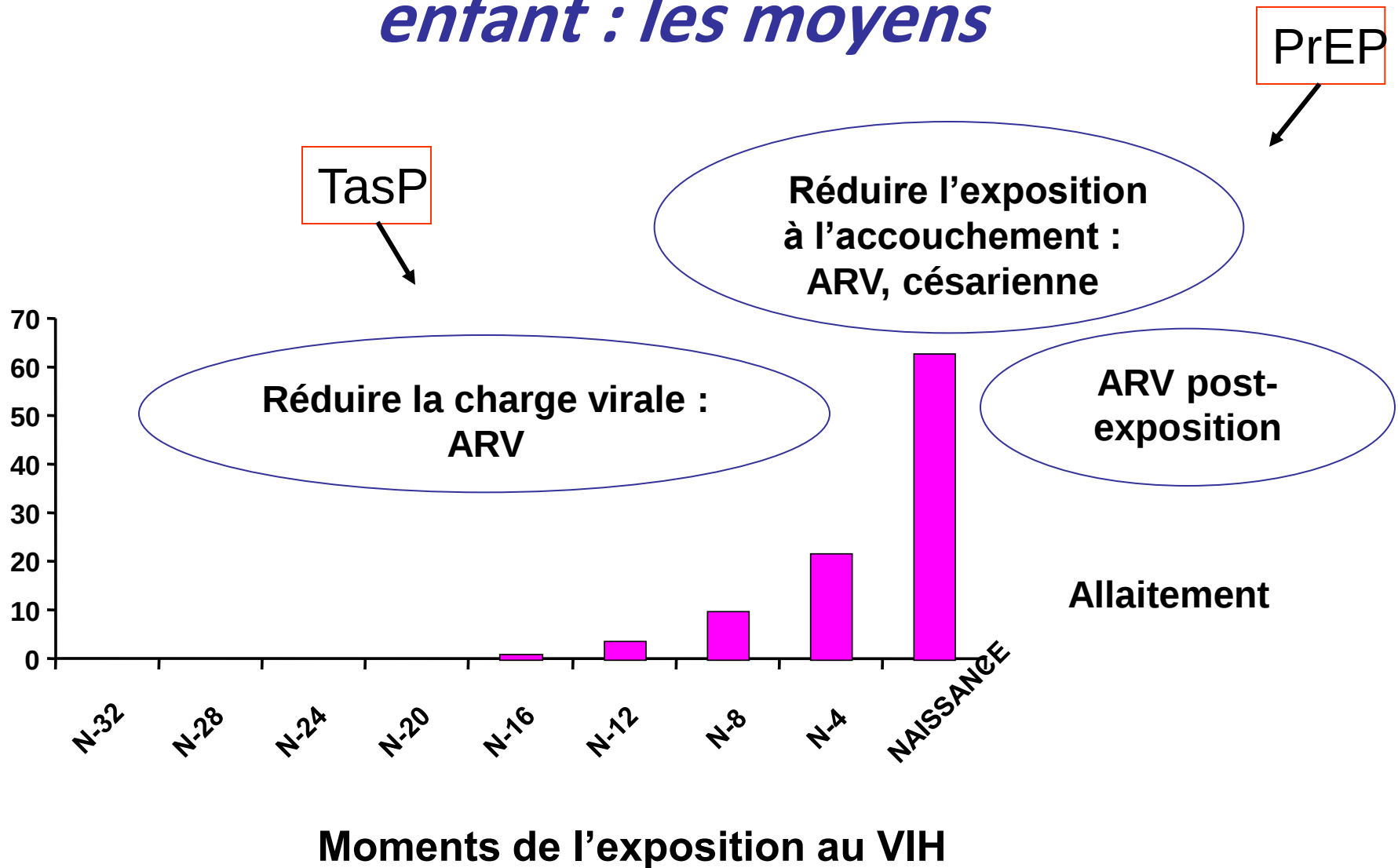
**In utero**

**Per-partum**

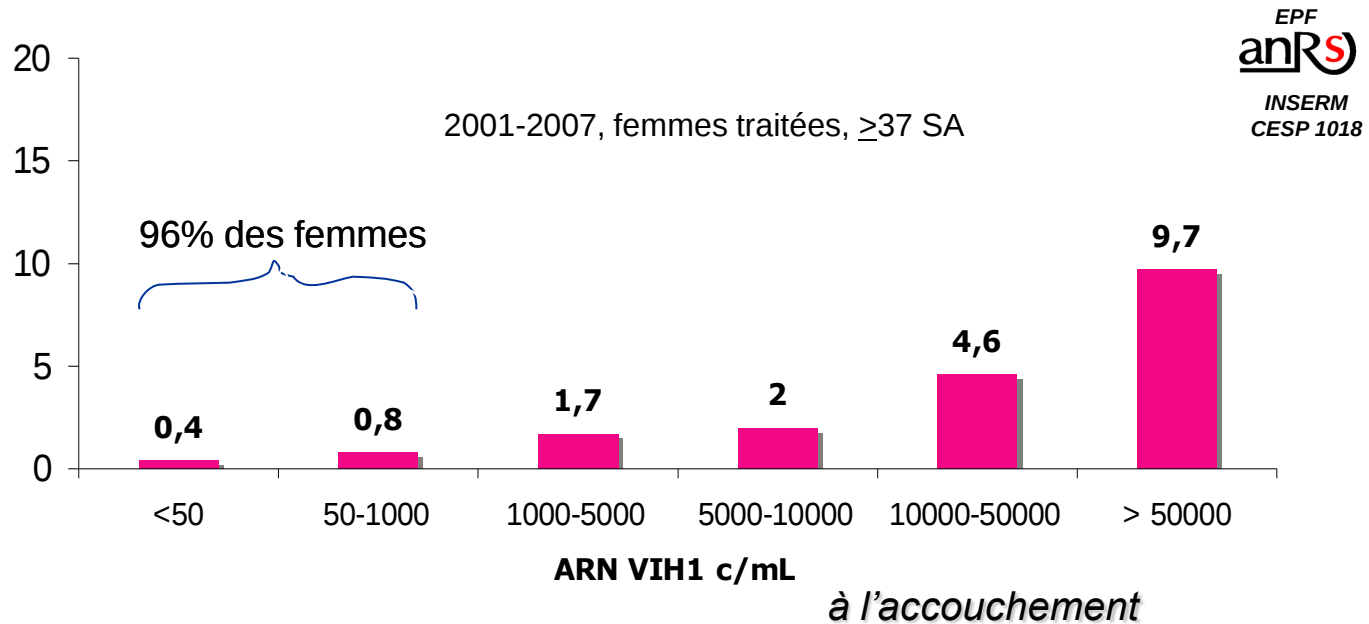
**Allaitement**



# *Prévention de la transmission mère-enfant : les moyens*



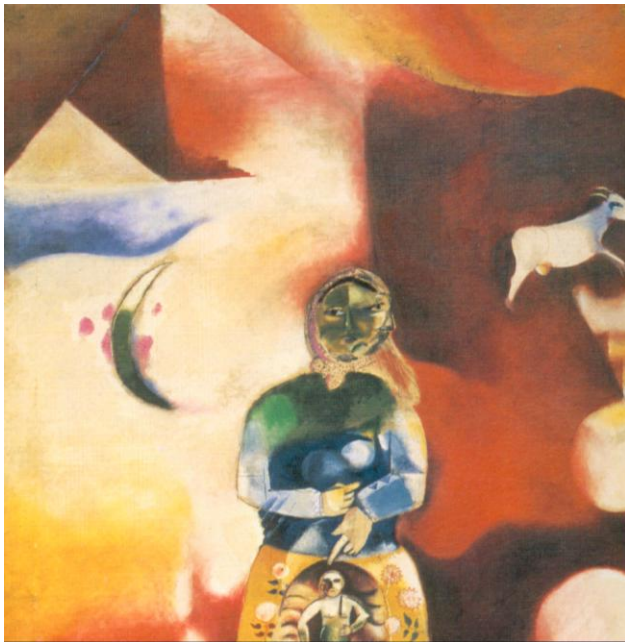
# Causes d'échec de la PTME



Cas résiduels de TME, chez des femmes suivies et traitées :

- Défaut d'observance
- Prise en charge tardive
- Complications obstétricales ( transmission 6.6 % avant 33 SA )

# *Traitements antirétroviraux et grossesse*



Indication du traitement ?

- pour la femme :  $CD4 < 500$
- prévention de la transmission mère-enfant : toujours

# *Quels antirétroviraux utiliser ?*



**Bénéfice / risque**

- 📄 Efficacité virologique
- 📄 Tolérance
- 📄 Pharmacologie
- 📄 Résistance
- 📄 Observance
- 📄 Coût



# *Choix des antirétroviraux recommandations rapport Yeni 2010*

[www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)

2 INTI + IP/r sauf exceptions

- Premier choix : AZT+3TC+IP/r ayant le plus de recul (lopi, saqui)
- Alternatives
  - INTI : tenofovir ou abacavir
  - IP : darunavir/r, atazanavir/r
  - Inhibiteur de fusion : enfurtide
- Contre-indications : EFV au premier trimestre, initiation de NVP

Poursuivre un traitement efficace et bien toléré chez une femme traitée avant sa grossesse, discuter changement ou maintien avec pharmacovigilance

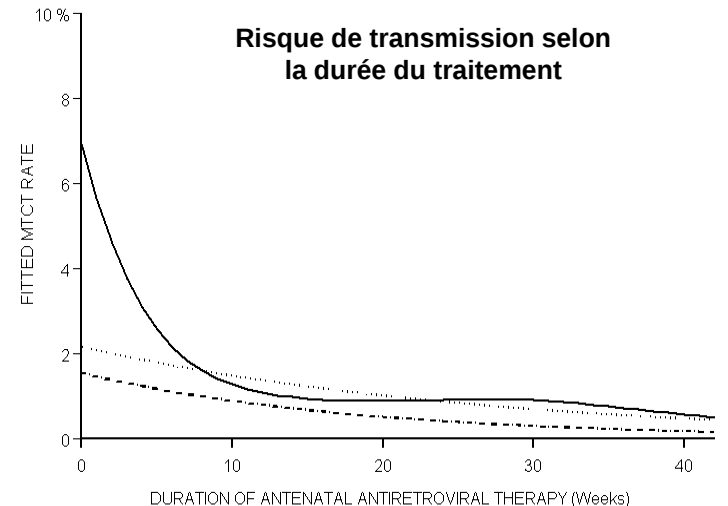
# ***Antirétroviraux et grossesse : quels choix ?***

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



# ***QUAND DEBUTER LE TRAITEMENT ?***

- Le plus tôt possible si la femme a besoin (CD4)
- Prévention TME au plus tard à la fin du 2e trimestre (26 SA)
- Débuter avant si :
  - Charge virale élevée
  - risque accru d'accouchement prématuré



# ***Risques connus des antirétroviraux***

## *Pour le fœtus*

- malformations (efavirenz)
- toxicité hémato (anémie ++) (AZT)
- cytopathies mitochondriales (AZT-3TC)

## *Pour le nouveau-né*

- Inhibition enzymatique surrénale (lopinavir/ritonavir)

## *Pour la mère*

- toutes les toxicités / adulte

## *Pour la grossesse*

- prématurité

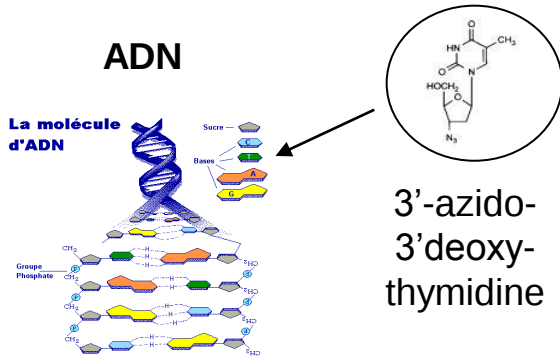
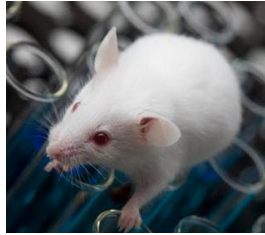
## *Long terme ??*

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

# Toxicité de l'AZT : données actuelles

## Pré-cliniques

mutations,  
cancérigène



## Etudes animales

- Toxicité mitochondriale
- Incorporation AZT-ADN
- Mutations
- Raccourcissement télomères
- Micronucléi

## Enfants

- Cordon: déplétion mitochondriale
- Aneuploïdies, atteintes ADN (sang de cordon cellules souches CD34+)



# *ARV et grossesse : le paradoxe*

- On recommande des médicaments pour lesquels on sait qu'il existe un risque de toxicité
- On manque de recul sur les médicaments plus récents

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



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

R Tubiana, L Mandelbrot, S Blanche, J Warszawski

Problématique : Peut-on prévenir la transmission mère-enfant du VIH par lopi/R (Kalétra°) en monothérapie sans analogues nucléosidiques ?

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

Méthode : Essai randomisé Kalétra mono vs Kaletra+Combivir à partir 26 SA

n=105 femmes non traitées, CD4 > 350 et CV < 30000

Résultat principal : contrôle correct de charge virale à l'accouchement

< 200 : 91.3 vs 97.2 (NS)

< 50 : 79.7 vs 97.2 (p=0.01)

# *Traitement antirétroviral et grossesse*

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**

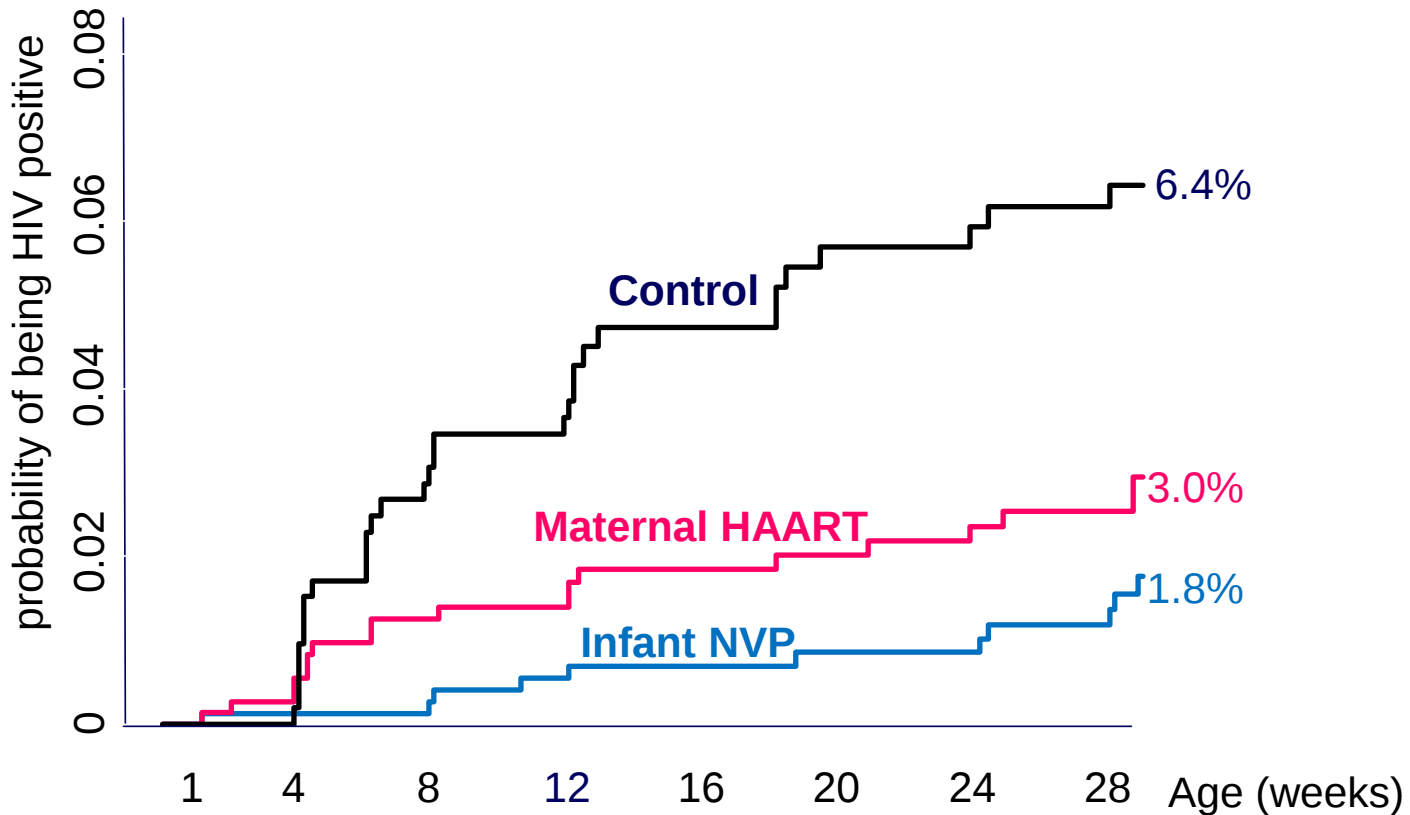


# *Facteurs obstétricaux*



- Césarienne programmée avant travail à membranes intactes
- accouchement prématuré
- rupture des membranes
- manœuvres
- amniocentèse

# *Allaitement + antirétroviraux chez la mère ou chez l'enfant*



BAN study. Chasela et al. NEJM 2010

# ***Prévention de la transmission mère-enfant : un concept dépassé ?***

- **Oui** : la plupart des personnes infectées par VIH ont intérêt à prendre un traitement à vie...
- **Non** : la grossesse est un moment particulier :
  - Bénéfices des médicaments pour la prévention de la transmission mère-enfant
  - Risques spécifiques pour le fœtus
  - Motivations particulières pour les femmes
  - Aspects obstétricaux
  - Prophylaxie post-natale chez l'enfant, adapté au niveau de risque

***VIH et désir d'enfant :  
AMP ou procréation naturelle ?***

# *Options pour les couples avec infection VIH ayant un désir d'enfant*

Quelles situations ?

- Homme VIH+ / femme VIH -
- Femme VIH+ / Homme VIH -
- Les deux VIH +

Quels risques ?

- Pour l'enfant : transmission mère-enfant, toxicité médicaments
- Pour le partenaire : transmission sexuelle
- Il n'existe pas de transmission père-enfant

Quelles options ?

- Aide médicale à la procréation AMP
- Procréation naturelle
- Auto-insémination
- Adoption

*Femme VIH+ / Homme VIH -*



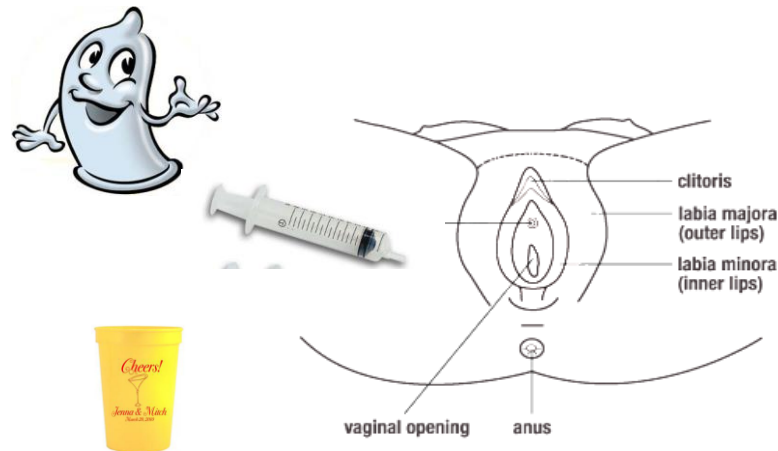
## ***Mme B, 26 ans, veut un enfant séropositivité VIH connue depuis 2 ans***

- Traitée (Truvada° + Kalétra° )
- Charge virale indétectable < 20 copies/ml
- N'a jamais été enceinte, suivi gynécologique normal
- Elle vit avec un homme depuis un an, rapports avec préservatifs depuis le début de la relation, elle ne lui a jamais parlé du VIH

Que pouvons-nous lui conseiller ?

## *Femme VIH + / Homme VIH –*

**Recommandations : « lorsque la femme est infectée par le VIH, la procréation naturelle est possible par auto-insémination »**



Autres options :

- AMP en cas d'infertilité
- Rapports ciblés

# *Se préparer pour la grossesse*

- Information : suivi pluridisciplinaire, traitements, risques
- Traitement :
  - faut-il débiter ? lequel ?
  - Faut-il changer ? (ex atripla, sustiva...)
- Pathologies associées : VHC, VHB, médicaments, addictions
- Préventions : vaccins, arrêt tabac, acide folique (0,4 mg/j)
- Couple : secret partagé, soutien, adhésion du conjoint

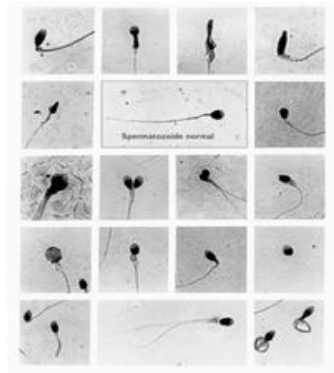
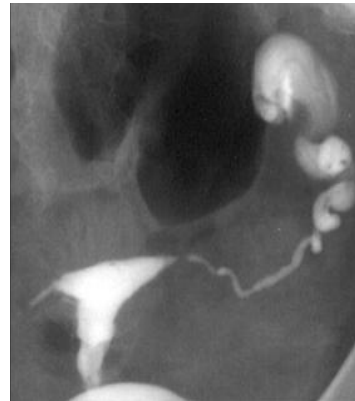
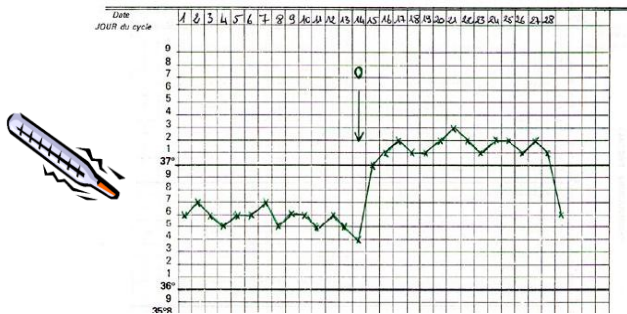
## *Mme M veut un enfant*

- 36 ans, séparée des pères successifs de ses 2 enfants, vit seule mais fréquente un homme, qui serait séronégatif. Elle a évoqué sa séropositivité avec lui, mais il ne veut pas utiliser les préservatifs
- Elle est séropositive VIH+ depuis 10 ans, prend une trithérapie. Sa dernière prise de sang il y a 6 mois montre CD4=260, CV 1200 c'était à une époque où elle avait des problèmes pour prendre son traitement.
- Antécédents de condylomes et d'herpès génital

Faut-il faire un bilan ?

# *Bilan pour préparer une grossesse ?*

- Viral : charge virale ++
- Gynécologique : examen, prélèvements vaginaux
- Fertilité (selon antécédents, age de la femme) : courbe de température, hystérosalpingographie, dosages hormonaux,
- Chez l'homme : spermogramme
- Bilan préconceptionnel général



# ***AMP à risque VIH en France***

Tableau AMP5 : Prise en charge des patients VIH+ (avec ou sans co-infection avec d'autres virus) en 2009

|                                                         | Homme VIH+ | Femme VIH+ | Homme et femme VIH+ |
|---------------------------------------------------------|------------|------------|---------------------|
| Tentatives <sup>*</sup>                                 | 650        | 299        | 95                  |
| Grossesses évolutives                                   | 102        | 31         | 10                  |
| Accouchements                                           | 86         | 23         | 9                   |
| Enfants nés vivants                                     | 96         | 25         | 10                  |
| <sup>*</sup> Inséminations, ponctions ou déconglations. |            |            |                     |

Données de l'Agence de la Biomédecine 2010 :

- Augmentation de la proportion de femmes VIH+ (47%)
  - Homme VIH+ : 536 tentatives (-17% par rapport à 2009)
  - Femme VIH+ (ou les 2) : 475 tentatives (+20% par rapport à 2009)
- Taux de succès faibles : 8 % pour femmes VIH+ et 13% pour hommes VIH+
- Augmentation de l'infertilité « classique »

ANRS-EPF (2005-2009) : 4 % des naissances après une AMP ou autre traitement d'infertilité (taux similaire à la population générale)

## *Les deux VIH +*



# *Homme et femme VIH+*

Reco (Yéni 2010) conception naturelle acceptable (“risque négligeable” de surinfection) avec précautions :

- Charge virale indétectable sous traitement chez les 2 conjoints
- Pas d’inflammation génitale
- Rapports non traumatiques

## *Un couple, tous deux infectés par le VIH*

- Mr, 46 ans, sous Atripla° (TDF-FTC-EFV), charge virale indétectable <20
- Mme, 40 ans, traitée par Kivexa° -Reyataz° (ABC-3TC-ATV/r) : CD4 520, charge virale = 12500 copies/ml
- Ils ont des rapports sans préservatifs et veulent un enfant depuis 4 ans

Que peut-on conseiller à ce couple ?

*Homme VIH+ / femme VIH -*



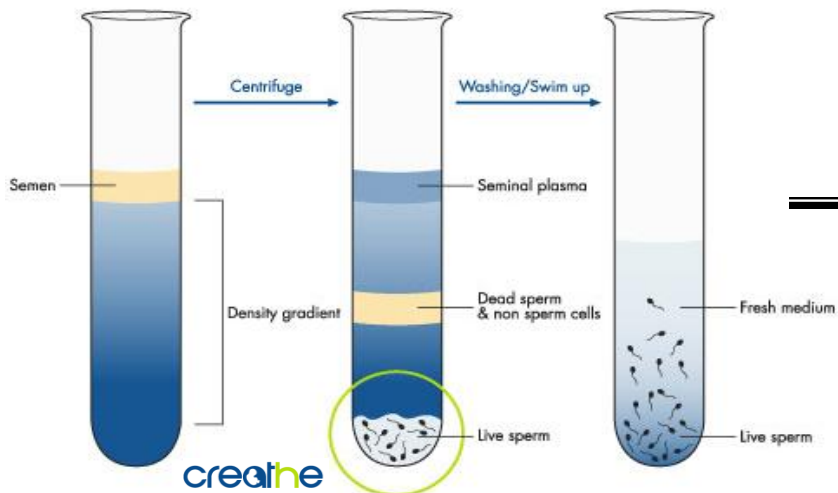
## *Couple P, ils hésitent entre l'AMP et procréation naturelle*

- Mr P, 38 ans, pas d'enfant, VIH+ traité depuis 8 ans, charge virale indétectable <20 copies/ml, pas d'autre antécédent
- Mme P, 36 ans, VIH-, nulligeste sans antécédent
- Mariés depuis 3 mois
- Rapports protégés



## *Homme VIH + / femme VIH – Aide médicale à la procréation*

### Lavage de sperme



- Insémination (IIU)
- Fécondation in vitro (FIV)
- ICSI

# ***AMP homme VIH+ : résultats européens, CREAThE (1989-2003)***

|                            | IIU         | ICSI        | FIV         | TEC  | Total       |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|
| Couples                    | <b>853</b>  | <b>262</b>  | <b>76</b>   | 40   | <b>1231</b> |
| Cycles                     | 2840        | 394         | 107         | 49   | 3390        |
| Taux de grossesse /cycle % | <b>15.1</b> | <b>30.6</b> | <b>29</b>   | 20.4 | <b>17.5</b> |
| Accouchement/cycle %       | 11.5        | 15.8        | 20.8        | 14.3 | 12.3        |
| Grossesse par couple %     | <b>42.5</b> | <b>43.1</b> | <b>38.2</b> | 25   | <b>41.9</b> |
| Naissance par couple %     | <b>35.1</b> | <b>21</b>   | <b>26.3</b> | 17.5 | <b>30.9</b> |

**Taux de contamination : 0 (IC 95% : 0 - 0.09%)**

## *Conditions de prise en charge en AMP (selon le Guide de Bonnes Pratiques de l'Agence de la Biomédecine, Arrêté du 11 avril 2008)*

---

### A) Conditions habituelles d'accès à l'AMP

- ✓ couple stable
- ✓ les 2 membres du couple vivants et en âge de procréer

### B) Conditions particulières d'accès pour une AMP à risque viral

- ✓ information sur les alternatives sans risque (adoption, sperme de donneur)
- ✓ sexualité protégée
- ✓ prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée

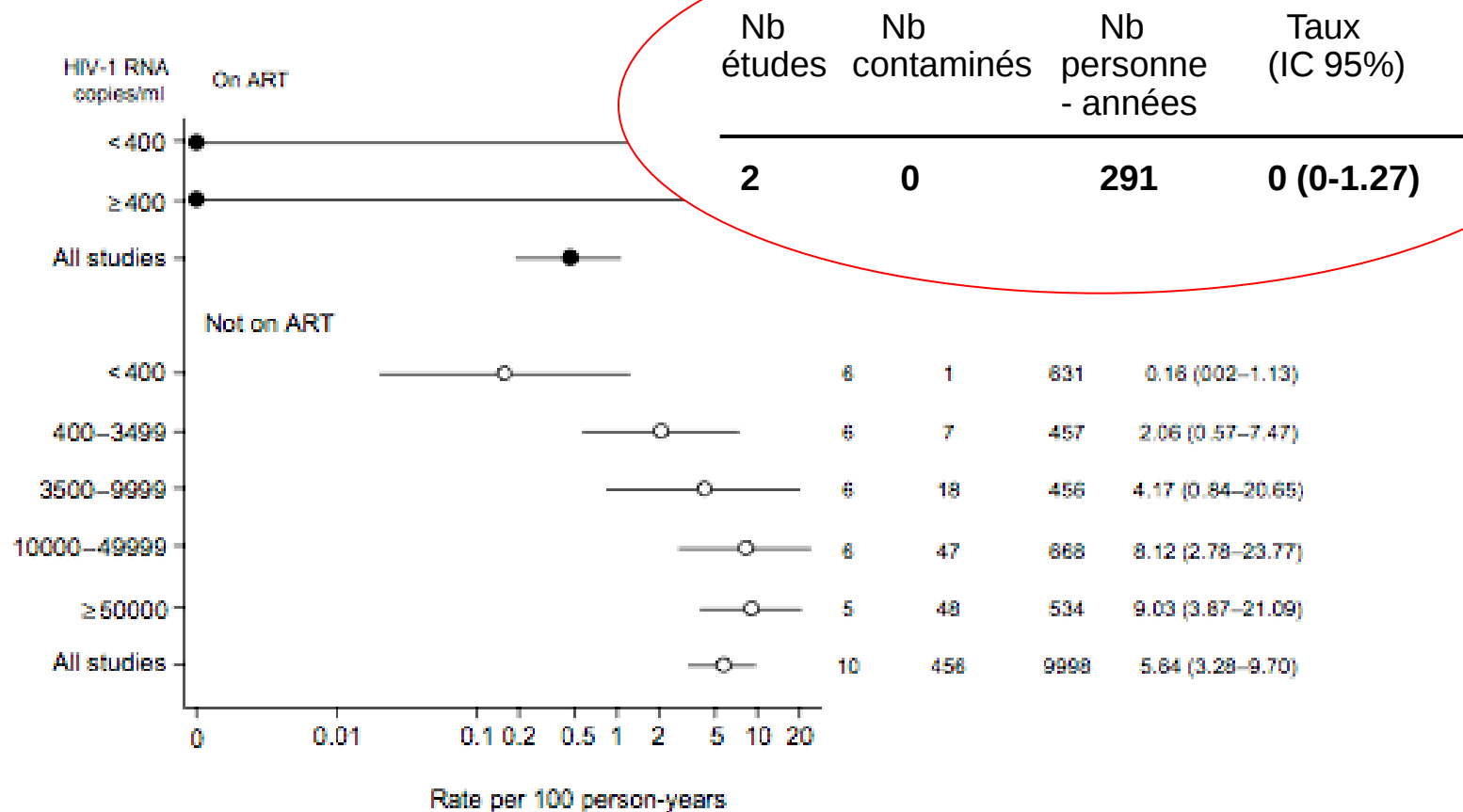
#### Homme infecté par le VIH-1

- ✓ suivi régulier VIH, traité ou non, sans pathologie grave évolutive
- ✓ CD4 > 200/mm<sup>3</sup>, sauf exception médicalement justifiée,
- ✓ chez le sujet traité, ARN-VIH plasmatique stable dans les 6 mois avant AMP
- ✓ charge virale du liquide séminal < 100 000 copies/ml
- ✓ si charge virale détectable dans le liquide séminal, VIH non retrouvé dans la fraction spermatozoïdes
- ✓ femme séronégative pour le VIH dans les 15 jours précédant l'AMP
- ✓ suivi sérologique de la femme

# *Couple P consultant pour désir d'enfant*

- AMP après lavage de sperme
  - Sécurité
  - Limites : taux d'échec, lourdeur des procédures
  - Grossesses multiples (20%)
- Conception naturelle
  - Approche la plus fréquente dans la réalité
  - Cas de transmission décrits avant l'arrivée des traitements ARV
  - Pas de cas de transmission décrits depuis les multithérapies
  - On ne connaît pas le risque « résiduel »

# *Transmission du VIH dans les couples stables hétérosexuels selon la charge virale plasmatique*



# ***Le VIH peut persister dans les voies génitales malgré une charge virale indétectable dans le sang***

Détection de VIH dans le sperme dans les études d'AMP : 3-5%

QuickTime™ et un  
décompresseur BMP  
sont requis pour visionner cette image.

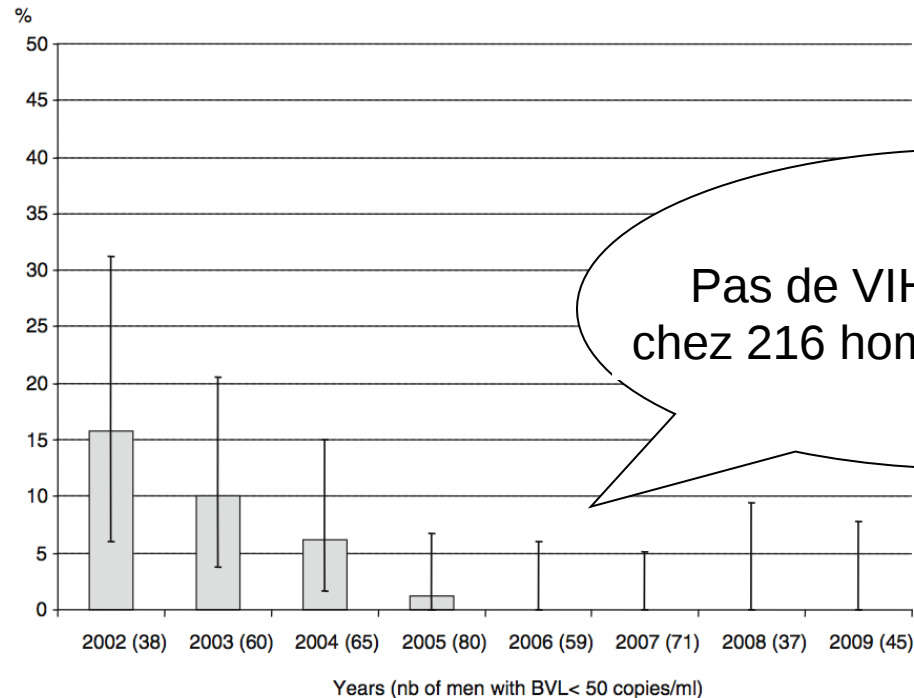
*Sheth P, et al. Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective antiretroviral therapy. AIDS 2009*

Pourquoi ? :

- Production HIV dans le compartiment génital
- Inflammation asymptomatique ++
- Diffusion des ARV dans le tractus génital ?

# *Les HAART diminuent l'infectivité du sperme : données virologiques*

*Dulioust et al AIDS 2010*



**Fig. 1. Annual prevalence of men with discordant positive seminal viral load from 2002 to 2009.** Columns represent the observed percentages of men with positive seminal viral load among the men with blood viral load (BVL) less than 50 HIV1-RNA copies/ml tested each year. Bars represent the 95% confidence intervals.

# ***Facteurs de risque de transmission sexuelle du VIH***

## **Liés à l'hôte**

- CD4 bas
- CV élevée
- Menstruation
- Inflammation génitale

## **Liés au virus**

- HIV-1(vs HIV-2)

## **Liés au partenaire**

- génétique
- Inflammation génitale
- Circoncision (protectrice pour l'homme)
- ectropion (augmente risque pour la femme)

## **Liés aux rapports**

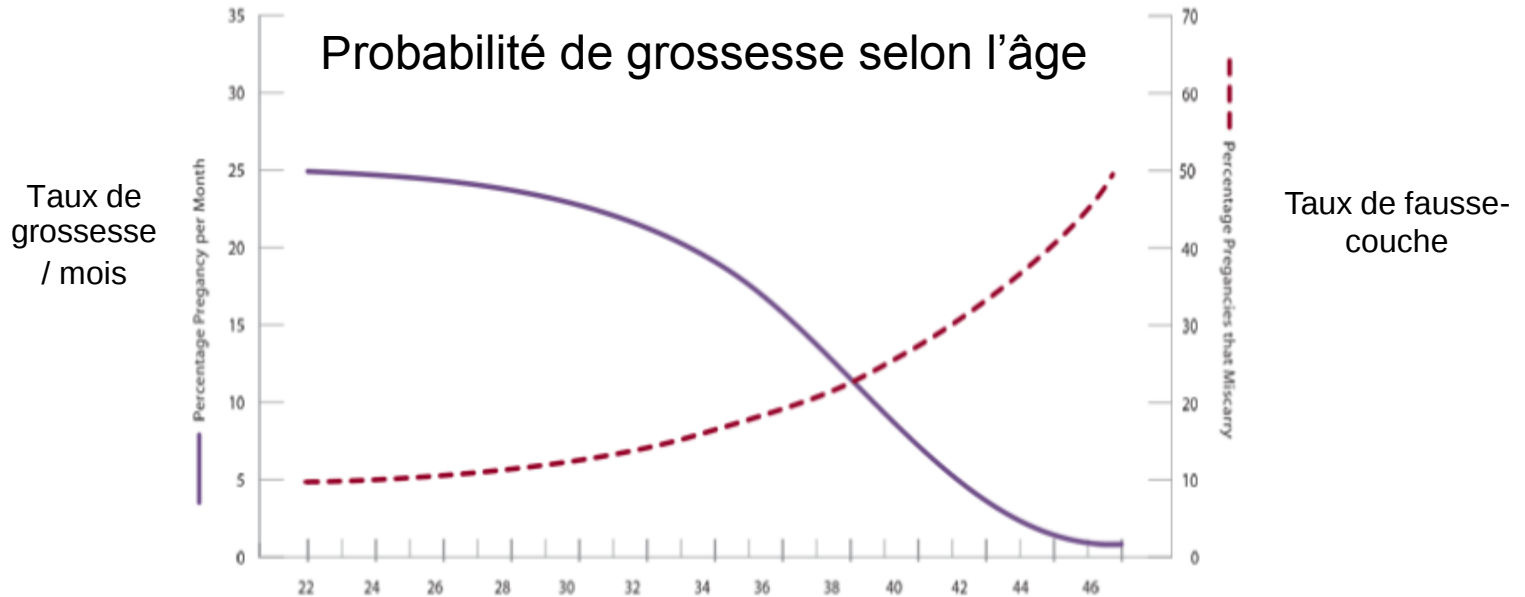
- Pénétration anale
- Traumatismes
- Nombre de rapports (+/-)



# *Procréation naturelle : comment se [?]préparer ?*

- Charge virale indétectable, coinfections,
- Dépistage des infections génitales
- Bilan préconception
- Bilan de fertilité, apprendre à cibler l'ovulation
- Recherche VIH dans le sperme ?

# *Importance de l'âge de la femme pour la fertilité*



- La baisse de fertilité serait accélérée en cas d'infection VIH chez la femme
- Si l'AMP est refusée pour insuffisance ovarienne, les couples ne devraient pas se tourner par découragement vers la procréation naturelle, pour une chance minime de grossesse

## *Qu'en disent les recommandations ?*

**« Orienter vers l'AMP les couples dont l'homme est infecté qui souhaitent procréer »**

**« Proposer une information et une évaluation aux couples qui envisagent une procréation naturelle »**



### Rapport Yeni 2010 - Chapitre 8. Procréation

Coordination : L Mandelbrot

Groupe de travail : F Bavoux, A Berrebi, S Blanche, L Bujan, S Epelboin, A Faye, V Garrait, V Jeantils, M Leruez-Ville, AG Marcellin, S Matheron, J Ohl, F Pilorge, C Rouzioux, R Sadki, JM Treluyer, R Tubiana, J Warszawski

# *Place des ARV dans la procréation naturelle*

- Pour réduire la charge virale ++ (TasP)
- En prophylaxie PreP : non recommandé en France actuellement, essais envisagés
  - Si situation à haut risque (ex partenaire VIH+ non traité), la PreP est licite, mais on ne conseille pas une telle prise de risque
  - Si situation à bas risque (charge virale indétectable au long cours), faut-il « ceinture et bretelles » ? Quel risque/bénéfice ?

# *Conclusion*

- La procréation naturelle fait partie des recommandations
  - Risque résiduel ?
  - Jusqu'où médicaliser ?
  - Place de la prophylaxie pré/post exposition ?
- Préoccupation principale = relâchement de la prévention, rapports sans préservatifs dans des situations à haut risque
- Le plus grand danger est l'ignorance
- La meilleure prévention est le soutien aux personnes concernées par le VIH qui souhaitent concevoir un enfant

