

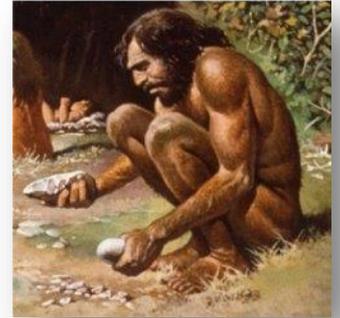
EVOLUTION DES RECOMMANDATIONS AUTOUR DE LA GROSSESSE

1997 – 2013

Jennifer Rohan / Cédric Arvieux – Rennes

La préhistoire

- Essai ACTG 076/ANRS 024 (Avril 1991)
 - ▣ Monothérapie AZT, randomisé, en insu, PCB
 - AZT ou PCB 14 à 33 SA → accouchement
 - Perfusion AZT à la naissance pour toutes
 - AZT ou PCB 6 semaines pour l'enfant (si mère AZT+)
 - ▣ Résultats 21/02/1994
 - 8 versus 25% de transmission en faveur du groupe AZT
 - Arrêt de l'étude



→ 1^{er} essai à montrer l'efficacité de la prophylaxie dans le domaine du VIH

Les critères évolutifs

- Date de mise en route/terme
 - ▣ Prise en compte du statut immuno-clinique de la mère
- Perfusion AZT per-partum
- Modalités d'accouchement
- Molécules et durée pour l'enfant exposé
- Molécules conseillées/déconseillées pour la femme enceinte



Date de mise en route

- 1997 : pas de traitement avant 14 SA
 - ▣ Entre 14 et 28 SA
- 1999: dès que possible si $CD4 < 350$ ou $CV > 30\ 000$
 - ▣ Sinon, 28-32 SA sauf nécessité de traitement pour la mère : 16 SA
- ...
- 2010 : 14-26 SA pour tout le monde !



Modalités d'accouchement

- Césarienne programmée à 38 SA **en cas d'échec**
 - ▣ Jusqu'en 2000, le seuil d'échec est « détectable » ou « indétectable »
 - ▣ A partir de 2002 : seuil fixé à 400 copies/mL

Perfusion d'AZT/Nevirapine Mono

- Recommandée pour toutes les femmes jusqu'en 2010
 - ▣ Puis uniquement en échec à partir de 2013
- Nevirapine monodose en cas de prise en charge tardive
 - ▣ Apparaît en 2000
 - ▣ Toujours d'actualité

Chez l'enfant

- 1997 : AZT mono 6 semaines
- 2000
 - ▣ Idem + risque élevé : AZT+3TC
- 2004
 - ▣ Idem + « intensification » si risque élevé
- 2013

Per et post Partum en 2013

Charge virale	ARV	Mode d'accouchement	Traitement per partum	Enfant
CV > 400 à 36 SA	Multithérapie	Césarienne à 38SA	Perfusion d'AZT NVP en l'absence d'ARV anténatal	CV < 1000 et ARV optimal : AZT 4 semaines CV > 1000 ou traitement < 4-6 semaines : AZT-3TC-NVP 2 semaines puis AZT-3TC 2 semaines Prématuré < 33 SA et CV > 400 cop/mL : intensification idem.
CV < 400 copies/mL	Multithérapie	Voie basse	Ni AZT, ni NVP	Pas d'allaitement maternel

□ Mono/bi/trithérapie

- La monothérapie AZT dans certains cas : jusqu'aux recos de 2013 !
- Bithérapie disparaît en 2010
- 2000 : Trithérapie devient la règle chez les femmes ayant besoin d'un traitement pour elle-même

Les traitements exclus

- Pas d'exclusions jusqu'en 1997...
- 1997
 - ▣ Exclusion ddC et EFV
- 2002
 - ▣ idem + ddl/d4T
- 2006 à 2010
 - ▣ Exclusion ddC, ddl+d4T, EFV, Ténofovir
- 2013
 - ▣ Pas de restriction absolue sauf switch EFV → IP au 1^{er} trimestre

□ La France (L'Europe) contre le reste du monde

Le risque de malformations existe, mais n'est pas au premier plan. Le seul ARV contre-indiqué au premier trimestre pour son risque tératogène est l'efavirenz. Ce risque a été contesté par certaines publications, ce qui a mené certains groupes d'experts à autoriser sa prescription en période péri-conceptionnelle (OMS, USPHS), mais des données récentes de la cohorte EPF montrent une augmentation significative du taux de malformations du système nerveux central en cas d'exposition à l'efavirenz au premier trimestre [15].

15. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy : role of the ritonavir boost ? Clin Infect Dis. 2012 ; 54(9) : 1348-60.



OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study (ANRS CO1/CO11)

Jeanne Sibiude^{1,2*}, Laurent Mandelbrot^{1,2,3}, Stéphane Blanche^{4,5}, Jérôme Le Chenadec^{2,6},
Naima Boullag-Bonnet², Albert Faye^{3,7}, Catherine Dollfus⁸, Roland Tubiana^{9,10}, Damien Bonnet¹¹,
Nathalie Lelong¹², Babak Khoshnood¹², Josiane Warszawski^{2,6,13}

1 Hôpital Louis Mourier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Colombes, France, 2 Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, INSERM U1018, Le Kremlin-Bicêtre, France, 3 Université Paris Diderot—Paris 7, Paris, France, 4 Hôpital Necker, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France, 5 EA 3620, Université Paris Descartes 5, Paris, France, 6 Institut National d'Études Démographiques, Paris, France, 7 Hôpital Robert Debré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France, 8 Hôpital Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France, 9 Hôpital Pitié Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France, 10 INSERM U943, Paris, France, 11 Pediatric Cardiology, M3C Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes, Paris, France, 12 INSERM UMR 5953, Université Paris 6, Paris, France, 13 Université Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France

Recommandations européennes

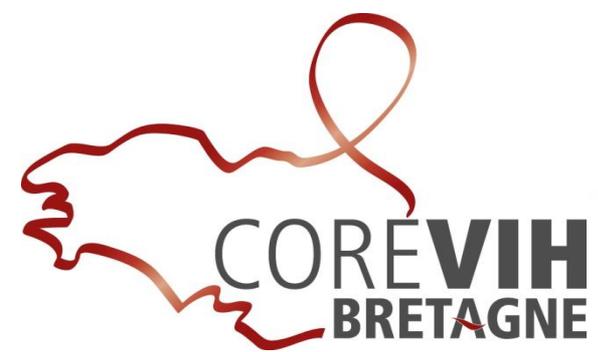
Criteria for starting ART in pregnant women (see different scenarios)	Same as for non pregnant
Objective of treatment in pregnant women	Full plasma HIV-VL suppression at least by third trimester and specifically at time of delivery
Resistance testing	Same as for non pregnant women, i.e. before starting ART and in case of virological failure
SCENARIO	
1. Women planning to be pregnant while already on ART	1. If under EFV, switch to another NNRTI or boosted PI because of risk of neural tube defects
2. Women becoming pregnant while already on ART	2. Maintain ART unless under EFV: switch to another agent (NVP or PI/r) if before 8 weeks (because of risk of neural tube defects)
3. Women becoming pregnant while treatment naive irrespective of whether they fulfil the criteria (CD4) for initiation of ART	3. Starting ART at beginning of 2nd trimester is highly recommended
4. Women whose follow-up starts after week 28 of pregnancy	4. Start ART immediately and consider adding RAL to obtain rapid HIV-VL decline in case of high HIV-VL
5. Women whose HIV-VL is not undetectable at third trimester	5. Perform resistance testing and consider adding RAL to obtain rapid HIV-VL decline
Antiretroviral regimen in pregnancy	Same as non pregnant NVP not to be initiated but continuation is possible if started before pregnancy EFV should be avoided during first trimester because of increase in neural tube defects* Among PI/r, prefer LPV/r, SQV/r or ATV/r If RAL, DRV/r: could be continued
Drugs contra-indicated during pregnancy	ddl + d4T, triple NRTI combinations
iv ZDV during labour	Benefit uncertain if HIV-VL < 50 copies/mL
Single dose NVP during labour	Not recommended
Caesarean section	Benefit uncertain if HIV-VL < 50 copies/mL at week 34-36. In this case, consider vaginal delivery only

Aujourd'hui : femmes non-encore sous traitement

Année	Femmes non traitées en début de grossesse					
?	Ne nécessitant pas d'ARV pour elle-même			Nécessitant un ARV pour elle-même		
?	Critères de décision	Molécules prescrites	Moment d'initiation	Critères de décision	Molécules prescrites	Moment d'initiation
2013	<p>Dans la plupart des cas</p> <p>CD4 > 500 et CV < 10 000 et pas de risque d'accouchement prématuré</p>	<p>AZT/3TC ou TDF/FTC ou ABC/3TC + ATV ou LPV ou DRV</p> <p>Id.</p>	<p>14 SA</p> <p>On peut attendre 14 ; 24 SA au plus tard</p>	<p>En cas de déficit immunitaire marqué</p>	<p>AZT/3TC ou TDF/FTC ou ABC/3TC + ATV ou LPV ou DRV</p>	<p>Dès que possible</p>

Aujourd'hui : femmes déjà traitées

Femme déjà traitée	
?	
Critères de décision	Changement du traitement initial
CV<50 + bonne tolérance	Pas de changement sauf Efavirenz->IP/r avant 14 SA
CV>50	Réévaluation du trt



Un an après, quel impact des recommandations d'experts 2013 sur nos pratiques de soins ?

Grossesses et VIH

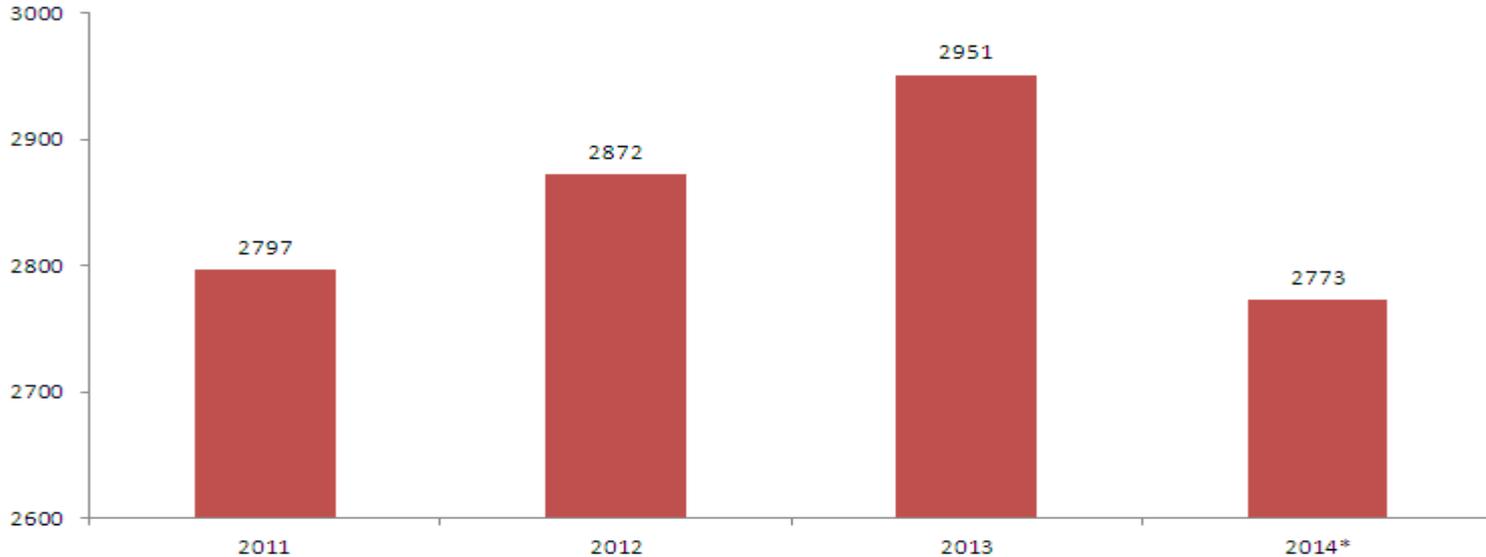
Evolution des prescriptions pendant les grossesses au sein du COREVIH Bretagne, et terme de mise sous traitement

Cédric ARVIEUX, médecin infectiologue - service de maladies infectieuses – CHU Rennes
Jennifer ROHAN, Technicienne d'Etudes Cliniques COREVIH Bretagne

File active du COREVIH

Evolution de la file active du COREVIH Bretagne entre 2011 et 2014

Nombre de patients suivis



*données du 1er janvier au 31 août 2014

Ne sont pris en compte que les centres ayant plus de 60 patients suivis chaque année :
CHU Rennes / CHU Brest / CH Quimper / CH St Briec / CH Vannes / CH Lorient

Généralités (1)

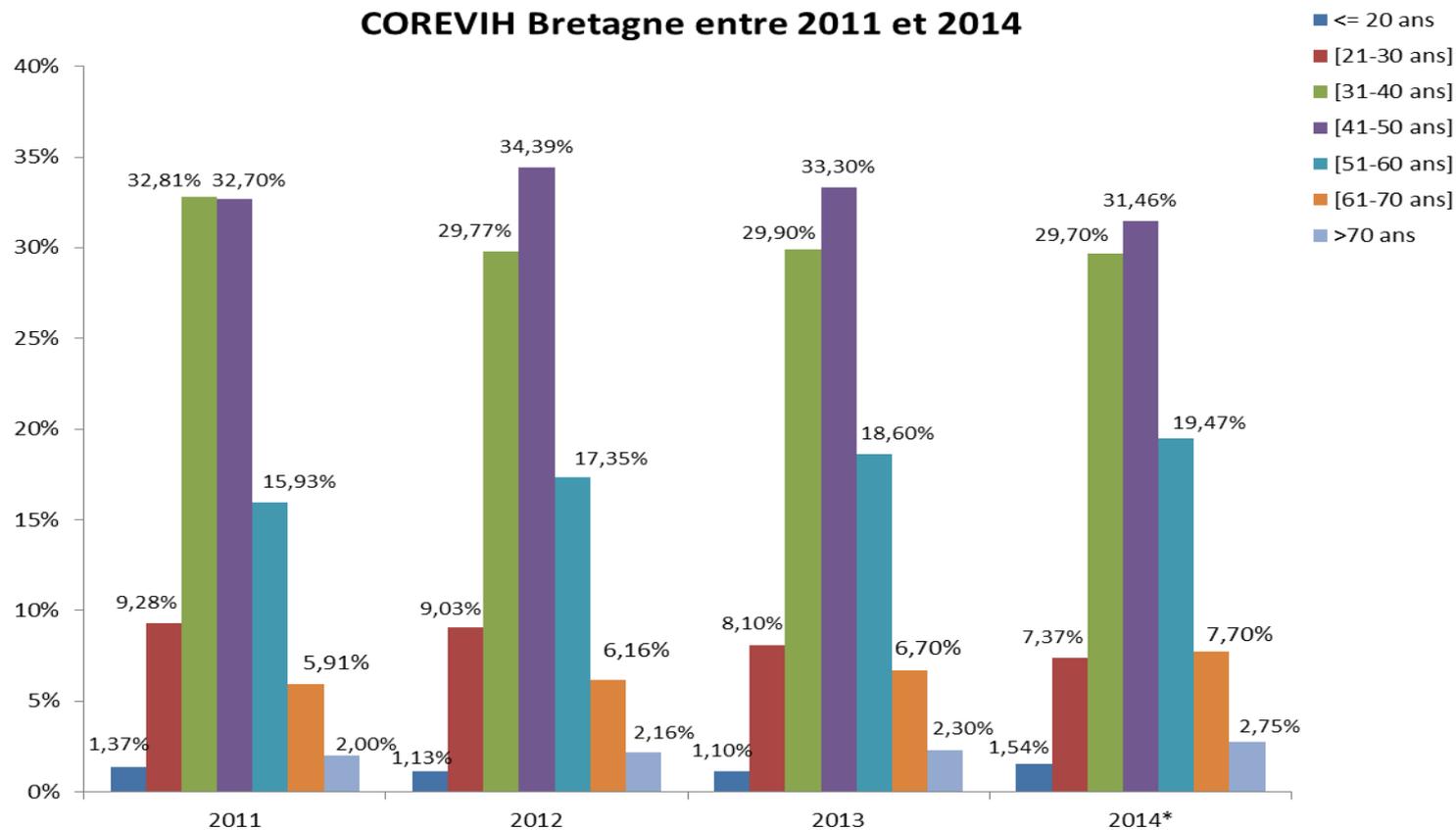
Evolution de la répartition Hommes/Femmes de la file active du COREVIH Bretagne de 2011 à 2014



*données du 1^{er} janvier au 31 août 2014

Généralités (2)

Répartition par âge et année des femmes de la file active du COREVIH Bretagne entre 2011 et 2014



*données du 1^{er} janvier au 31 août 2014

Les grossesses

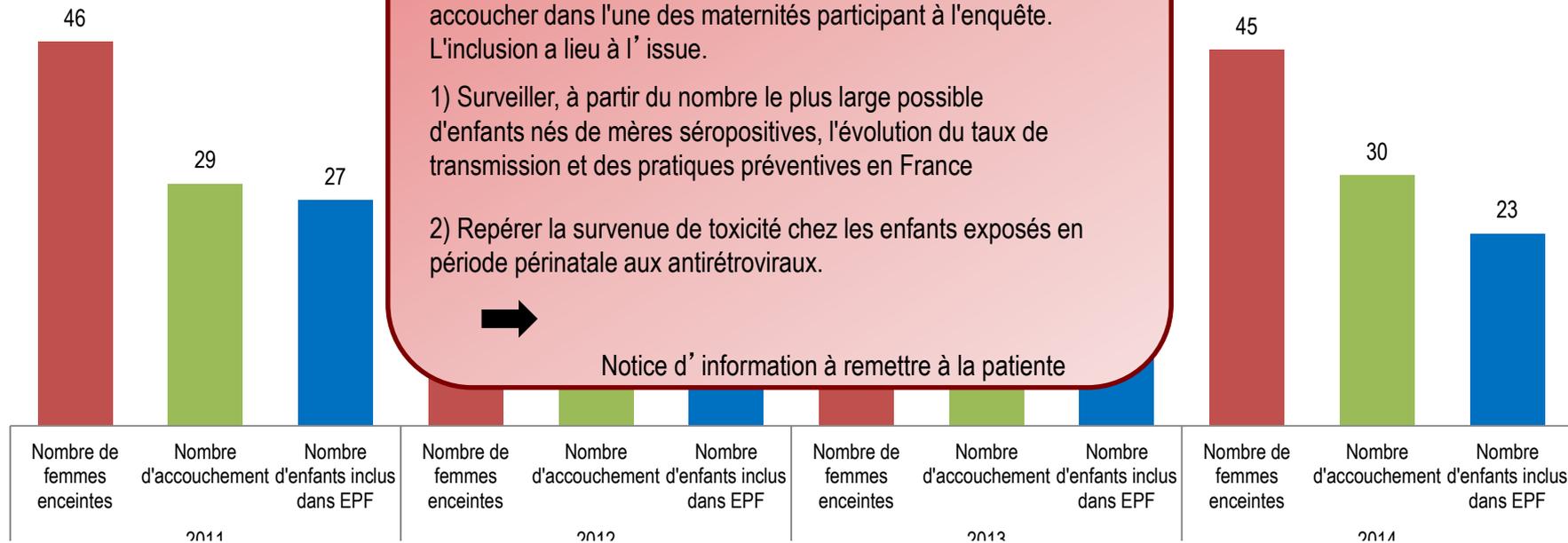
Nombre de femmes enceintes, d'accouchements et d'inclusions par année

Enquête Périnatale Française

Femmes enceintes infectées par le VIH-1 et/ou le VIH-2, désirant accoucher dans l'une des maternités participant à l'enquête. L'inclusion a lieu à l'issue.

- 1) Surveiller, à partir du nombre le plus large possible d'enfants nés de mères séropositives, l'évolution du taux de transmission et des pratiques préventives en France
- 2) Repérer la survenue de toxicité chez les enfants exposés en période périnatale aux antirétroviraux.

→ Notice d'information à remettre à la patiente



Les découvertes de séropositivité (1)

Nombre de découverte + Trimestre de découverte

Année	Nombre de découverte de séropositivité	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
2011	6	3	0	3
2012	3	3	0	0
2013	6	3	1	2
2014	6	4	2	0

Stade de la maladie au moment de la découverte

Année	Découvertes précoces (primo-infection ou CD4 >= 500)	Découverte tardives (stade Sida ou CD4 < 200)	CD4 compris entre 200 et 500 à la découverte	Non renseigné
2011	0	1	5	0
2012	1	1	1	0
2013	1	3	2	0
2014	1	1	3	1

Les découvertes de séropositivité (2)

Trimestre à la mise sous traitement

Année	Nombre de découverte de séropositivité	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
2011	6	1	2	3
2012	3	2	1	0
2013	6	1	3	2
2014	6	2	4	0

Traitement mis en place

Année	AZT-3TC-LPV	AZT-3TC-RAL-LPV	AZT-3TC	DRV/r-TDF-FTC	TDF-FTC-RAL-LPV	TDF-FTC-LPV	TDF-FTC-EFV	ABC-3TC-ATV/r	NVP-AZT	ATV/r-TDF-FTC	RAL-DRV/r-TDF-TFC
2011	5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
2013	2	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-
2014	-	-	-	-	-	1	-	1	1	2	1

Mise sous traitement pendant la grossesse

Trimestre de la grossesse au moment de la mise sous traitement

Année	Nombre de femmes mises sous traitement pour grossesse	1er trimestre	2ème trimestre	3ème trimestre
2011	7	1	5	1
2012	8	3	5	0
2013	10	2	8	1
2014	4	1	3	0

Traitement mis en place

(les découvertes + les mises sous traitement après la découverte de la grossesse)

Année	AZT-3TC -LPV	AZT-3TC -RAL-LPV	AZT-3TC	DRV/r- TDF-FTC	TDF-FTC- RAL-LPV	TDF-FTC -LPV	TDF-FTC -EFV	ABC-3TC- ATV/r	NVP-AZT	ATV/r- TDF-FTC	RAL-DRV/r- TDF-FTC	LPV	AZT-3TC-ATV/r	Total
2011	8	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2	13
2012	8	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	10
2013	8	-	-	2	1	2	2	-	-	1	-	-	-	16
2014	-	-	-	-	-	2	-	3	1	3	1	1	-	11
Total	24	1	2	2	1	6	2	3	1	4	1	1	2	50

Les switches pour grossesse

2011	Traitement avant grossesse	Traitement à la découverte de la grossesse	Stade du switch (trimestre)
Patiente 1	TDF-FTC-NVP	ATV/r-TDF-ABC	1 ^{er} trimestre
Patiente 2	TDF-FTC-NVP	AZT-3TC-NVP	1 ^{er} trimestre
Patiente 3	TDF-FTC-LPV	AZT-3TC-LPV	1 ^{er} trimestre
Patiente 4	TDF-FTC-LPV	AZT-3TC-LPV	2 ^{ème} trimestre
2012	Traitement avant grossesse	Traitement à la découverte de la grossesse	Stade du switch (trimestre)
Patiente 1	ABC-3TC-ATV/r	AZT-3TC-ATV/r	2 ^{ème} trimestre
Patiente 2	ATV/r-TDF-FTC	AZT-3TC-ATV/r	1 ^{er} trimestre
Patiente 3	AZT-3TC	AZT-3TC-ATV/r	2 ^{ème} trimestre
Patiente 4	RAL-TDF-FTC	AZT-3TC-LPV	1 ^{er} trimestre
Patiente 5	TDF-FTC-LPV	AZT-3TC-LPV	2 ^{ème} trimestre
Patiente 6	ATV/r-TDF-FTC	AZT-3TC-LPV	1 ^{er} trimestre
Patiente 7	TDF-FTC-EFV	ATV/r-TDF-FTC	1 ^{er} trimestre
2013	Traitement avant grossesse	Traitement à la découverte de la grossesse	Stade du switch (trimestre)
Patiente 1	DRV/r-TDF-FTC	AZT-3TC-LPV	1 ^{er} trimestre
Patiente 2	ABC-3TC-DRV/r	DRV/r-TDF-FTC	1 ^{er} trimestre
Patiente 3	ATV/r-TDF-FTC	TDF-FTC-LPV	2 ^{ème} trimestre
Patiente 4	ATV/r-TDF-FTC	AZT-3TC-ATV/r	1 ^{er} trimestre
2014	Traitement avant grossesse	Traitement à la découverte de la grossesse	Stade du switch (trimestre)
Patiente 1	ABC-3TC-ATV/r	AZT-3TC-LPV	1 ^{er} trimestre
Patiente 2	TDF-FTC	ATV/r-TDF-FTC	2 ^{ème} trimestre
Patiente 3	TDF-FTC-EFV	ATV/r-TDF-FTC-	1 ^{er} trimestre
Patiente 4	TDF-FTC-RPV	ATV/r-TDF-FTC	1 ^{er} trimestre
Patiente 5	TDF-FTC-RPV	ATV/r-TDF-FTC	2 ^{ème} trimestre
Patiente 6	TDF-FTC-RPV	TDF-FTC-LPV	2 ^{ème} trimestre
Patiente 7	TDF-FTC-RPV	LPV-ABC-3TC	1 ^{er} trimestre
Patiente 8	TDF-FTC-RPV	ETV-FTC-TDF	1 ^{er} trimestre
Patiente 9	TDF-FTC-EFV	TDF-FTC-LPV	1 ^{er} trimestre

Les traitements à l'accouchement

Évolution des traitements à l'accouchement

Année	AZT-3TC-LPV	ATV/r-TDF-FTC	DRV/r-TDF-FTC	ABC-3TC-ATV/r	LPV-TDF-FTC	AZT-3TC-NVP	AZT-3TC-ATV/r	TDF-FTC-NVP	TDF-FTC-EFV	ABC-3TC-NVP	Total
2014	1	10	5	3	2	1	-	1	1	-	24/30
2013	7	8	5	2	3	2	1	-	2	2	32/38
2012	8	2	5	2	1	3	2	3	-	1	27/34
2011	9	1	-	3	4	2	4	-	-	-	23/29
Total	25	21	15	10	10	8	7	4	3	3	106/131

Autres traitements à l'accouchement (1 patiente/an) :

2011	2012	2013	2014
AZT-3TC	LPV-AZT-TDF	LPV-AZT-TDF	TDF-FTC-RPV
LPV-AZT-ABC	RAL-ETV-DRV/r	RAL-LOP-TDF-FTC	ETV-RAL-TDF-FTC
ATV/r-TDF-ABC	AZT-3TC	ABC-TDF-ATV/r	ETV-TDF-FTC
LPV-ABC-3TC	AZT-3TC-RAL-LPV	ABC-3TC-DRV/r	LPV-ABC-3TC
ATV-TDF-FTC	3TC-RAL-DRV/r	ABC-3TC-ATV	ABC-3TC-NVP
AZT-3TC-LPV-RAL	TDF-FTC-RAL	-	3TC-LPV

Merci de votre attention