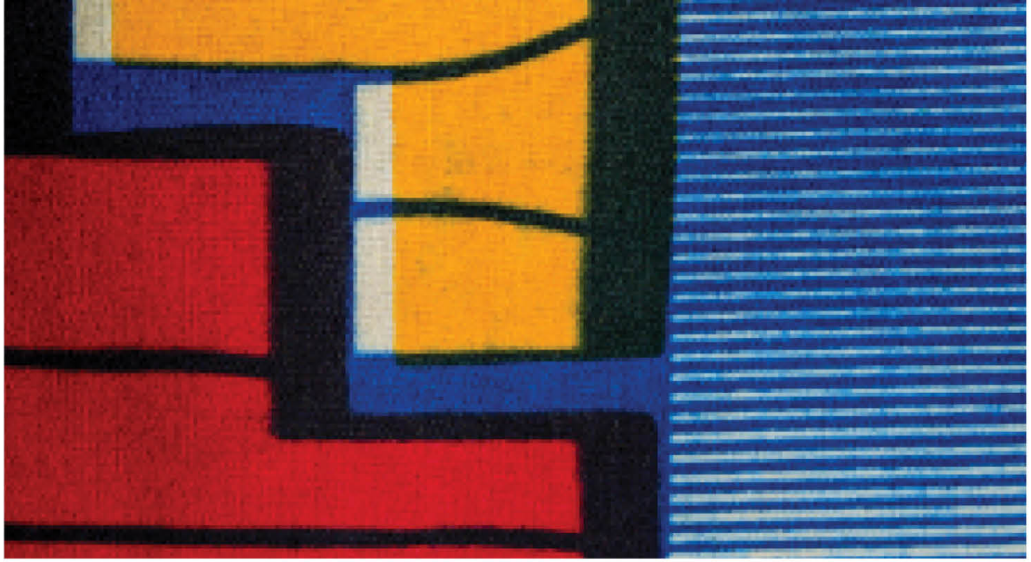


AFRAVIH
ALLIANCE FRANCOPHONE DES ACTEURS DE SANTÉ CONTRE LE VIH ET LES INFECTIONS VIRALES CHRONIQUES

RESAPSI

Édition 2019

du **4** au **7 avril**

COURS

Recherche / Clinique

Grand-Bassam
Côte d'Ivoire

AFRAVIH
ALLIANCE FRANCOPHONE DES ACTEURS DE SANTÉ CONTRE LE VIH ET LES INFECTIONS VIRALES CHRONIQUES

RESAPSI

Awa (grossesse)

- Awa a 25 ans
- VIH1 dépisté dans l'enfance
- Fait partie d'une association de femmes
- Elle est traitée depuis sa grossesse il y a 4 ans par **EFV/ZDV/LAM**

(traitement en fin de grossesse)

- Bien toléré et observé
- Pas de bilan depuis 1 an
- Son enfant a trois ans, est positif pour le VIH et va bien sous traitement ..
- A participé à un séminaire sur la PTME et souhaite programmer sa future grossesse pour avoir un enfant sans risque de transmission..
- **Que proposez vous ?**

Une charge virale indétectable pour tous

- Pour prévenir les dommages irréversibles de la réplication
- Pour libérer la personne VIH du stress de la contagiosité
- Pour stopper la transmission entre individus
- Pour réduire la discrimination liée à la peur

Une protection optimale pour soi et pour l'autre

Awa (grossesse)

- **Explications** (option B+) sur la meilleure prévention qui est le traitement efficace dès conception...
- Renseignements sur **le futur Père** : couple ? ; connait-il le statut VIH d'Awa, est-il dépisté ? Est-il suivi et traité ? Est-il négatif ?
- Faire le point sur l'état gynécologique et la DDR (et **test de grossesse**)
- **Examen clinique** complet : et PA, Poids…
- Faire un **bilan** VIH, sérologies VHB, VHC, syphilis, Toxoplasmose, rubéole et nfs/plaquettes, créatininémie, transaminases

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

Grossesse	Travail et accouchement	Allaitement

Traitement ARV de la mère à vie (STR : TDF + 3TC/FTC + EFV) → **Option 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

- Depuis 2013, l'OMS recommande aux pays qui le peuvent de recourir au schéma B+

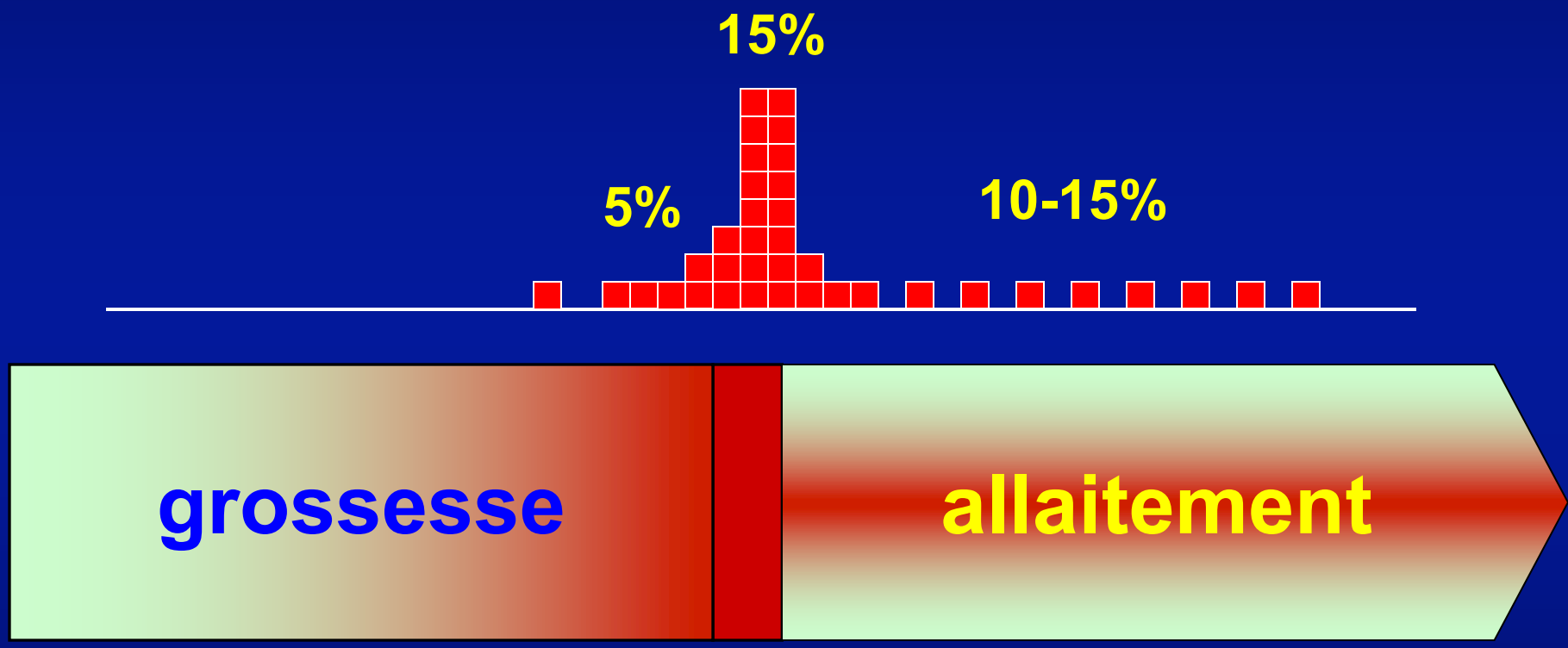
- En 2014, une vingtaine de pays d'Afrique subsaharienne ont retenu le schéma B+ dans leur programme de PTME (> 30 en 2016)

Awa : Discussion

- A bien compris l'intérêt du traitement efficace précoce
- Prend quotidiennement son traitement
- Le futur Père est au courant du VIH pour elle, mais n'a pas voulu se dépister
- Elle n'a pas de contraception ni de suivi gynécologique
- **La DDR remonte à 2 mois (8SA) : le test de grossesse urinaire est positif !!!!**

- **Nous ne sommes plus dans la programmation mais devant une grossesse en cours... (conséquences ?)**

Moments de la Transmission VIH (total 30 à 35%)



Grossesse et VIH : Situations…

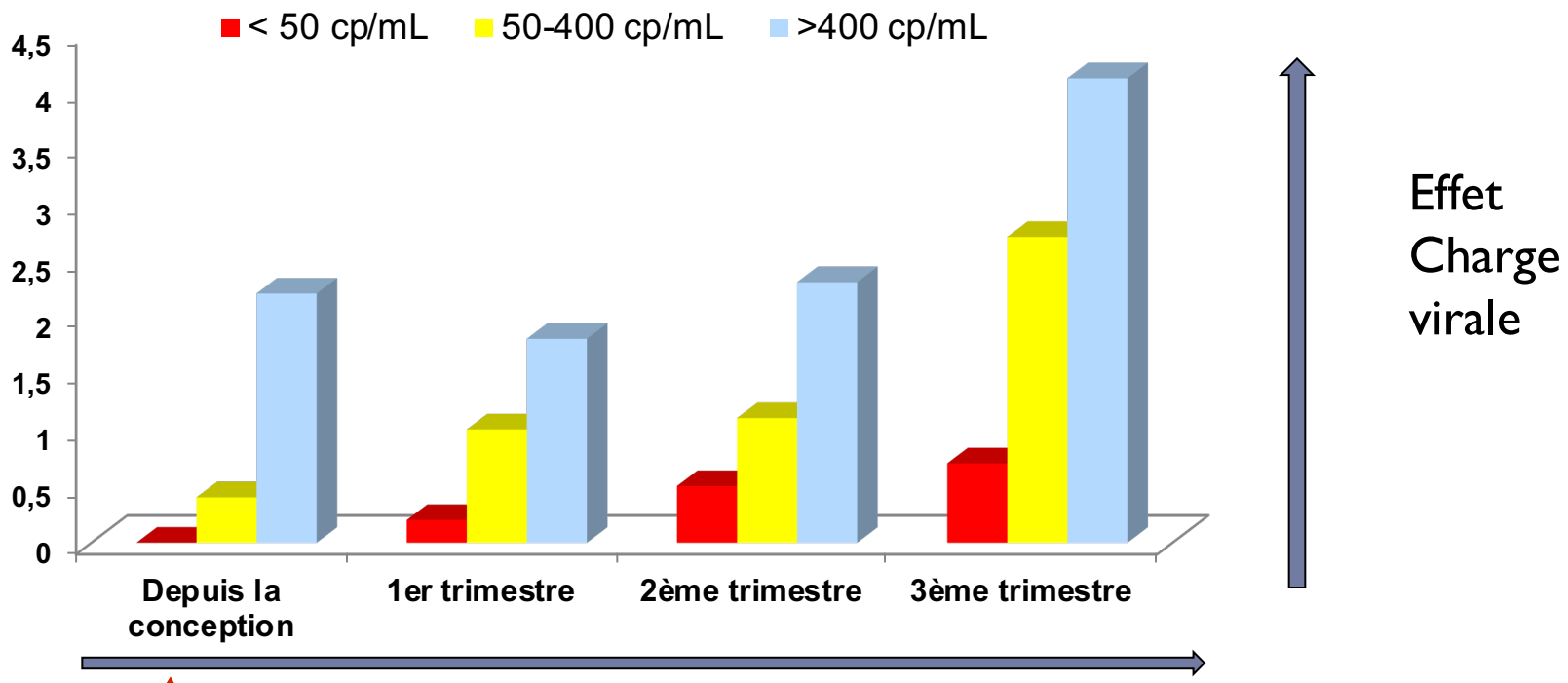
- *Pec du projet d'enfant chez une femme infectée par le VIH*
- Globalement Deux situations

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...

Zéro transmission si un traitement efficace est débuté avant la conception et poursuivi pendant la grossesse

anRS
EPF
INSERM
CESP 1018



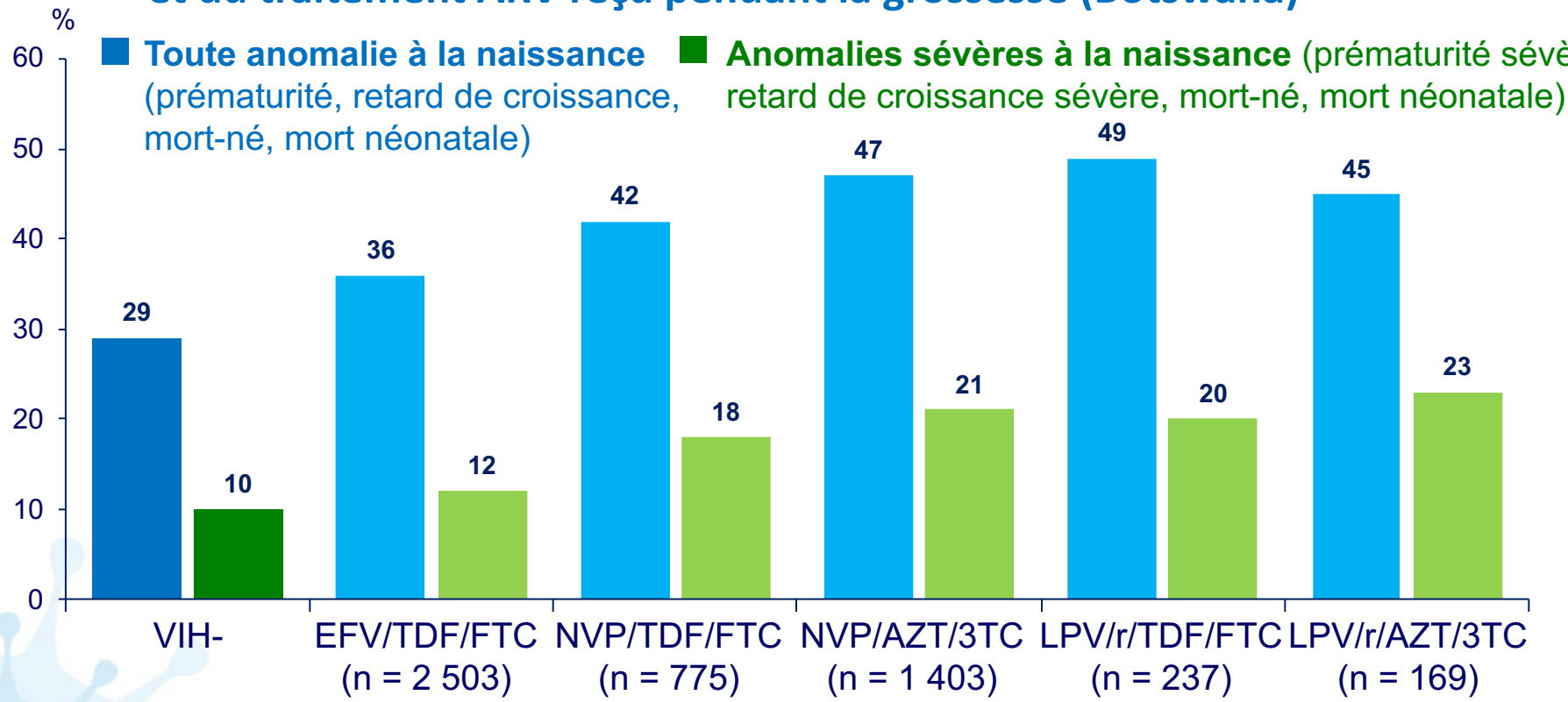
0% [0.0 - 0.1]
N=2996

EPF 2000-2010, n=8075

Mandelbrot et al.CID 2015

Toxicité des ARV pendant la grossesse (2)

Anomalies à la naissance en fonction du statut VIH et du traitement ARV reçu pendant la grossesse (Botswana)



- Plus d'anomalies à la naissance, tout grade confondu, chez les femmes VIH+ par rapport aux femmes VIH-, et ce quelque soit le traitement ARV
- Chez les femmes VIH+, un traitement à base d'EFV est le moins pourvoyeur d'anomalies à la naissance

Mofenson L, IAC 2018, Abs. MOSA2605 ; Zash R, JAMA Pediatr 2017

Awa : Résultats

- Hb = 9,5 (grossesse, AZT et carences), plaquettes 210,000 et 6500 leucocytes
- Transaminases normales
- Syphilis, VHB, VHC , toxoplasmose négatifs, rubéole positif
- **Charge Virale VIH : 12600 copies/ml**
- **CD4= 260/mm^3**

Que suspectez Vous ?

Que proposez vous ?

Awa : Discussion

Grossesse en cours et échappement virologique

- Problème d'observance ?
- Problème de résistance ?
- Risque de transmission non contrôlé !! … pour fœtus et partenaire
- **Peu de temps pour réagir….**

Awa

- **Comprendre l'échec** : revoir avec la patiente si il y a eu des oublis, des problèmes de tolérance, une rupture de stock, la prise de médicaments nouveaux y compris traditionnels.
- **Protéger le partenaire** : dépistage, rapports protégés.
- **Protéger le fœtus conte le VIH** : nécessité de contrôle de la CV maternelle

A) Reprise du traitement si arrêt

B) Modifier le traitement si échappement ou résistance

+ Traiter l'anémie par fer : 50 à 80 mg/j et donner de l'acide folique : 0,4 mg /j

Awa

- **Après longue discussion :** Awa qui pensait être enceinte, avait également entendu dire que les ARV étaient toxiques pour le BB en début de grossesse et elle avait arrêté son traitement depuis 4 semaines……
- **Que proposez vous entre ces trois options ?**

1) reprendre de suite le même traitement en expliquant le bénéfice/ risque

2) Donner un traitement de deuxième ligne avec IP/ teno/ XTC ou INI/teno/XTC

3) Ne rien faire et attendre la fin du trimestre pour introduire un traitement

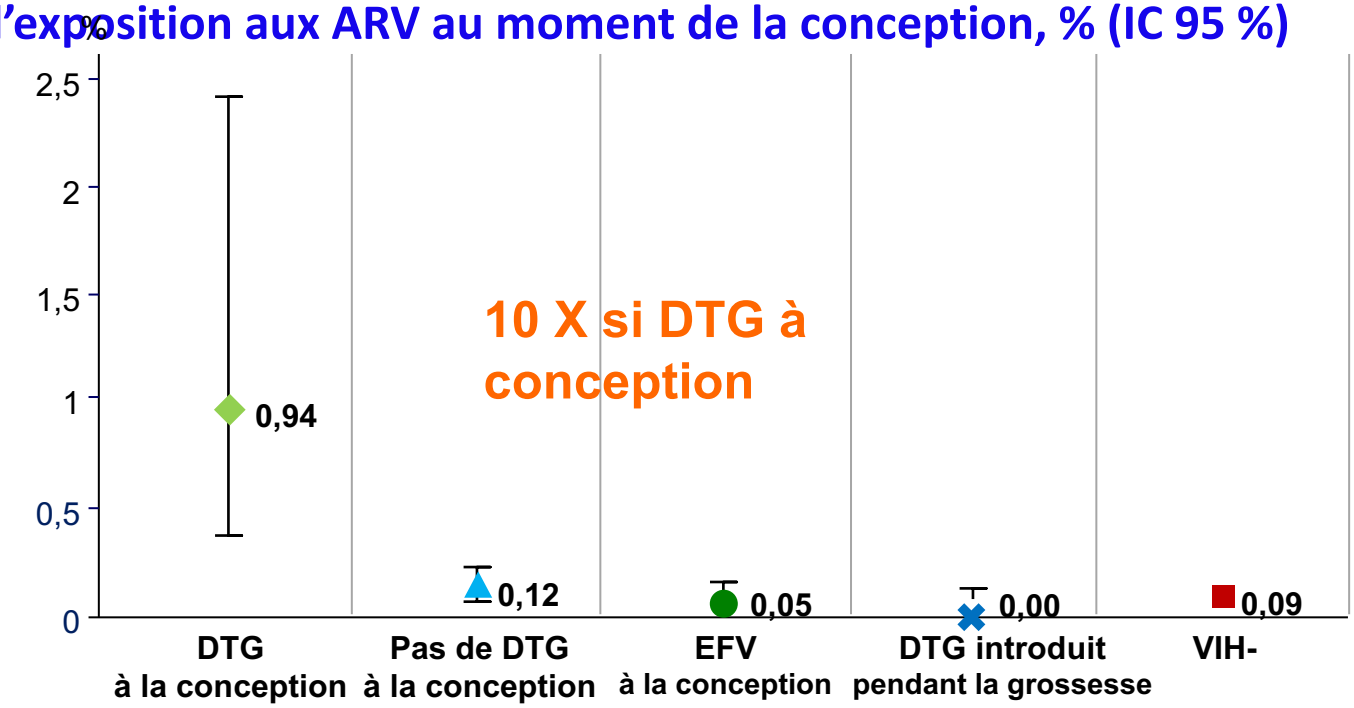
Quand refaites vous une évaluation virologique ?

CORRESPONDENCE

Zash R. N Engl J Med, Septembre 2018

Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception

Risque d'anomalie de fermeture du tube neural en fonction de l'exposition aux ARV au moment de la conception, % (IC 95 %)



AFTN/ exposition, n/N	4/426	14/11300	3/5787	0/2812	61/66057
% avec AFTN (IC 95 %)	0,94 % (0,37 ; 2,4)	0,12 % (0,07 ; 0,21)	0,05 % (0,02 ; 0,15)	0,00 % (0,00 ; 0,13)	0,09 % (0,07 ; 0,12)
Différence de prévalence (IC 95 %)	**réf**	**-0,82 % (-0,24 ; -2,3)**	**-0,89 % (-0,31 ; -2,3)**	**-0,94 % (-0,35 ; -2,4)**	**-0,85 % (-0,27 ; -2,3)**

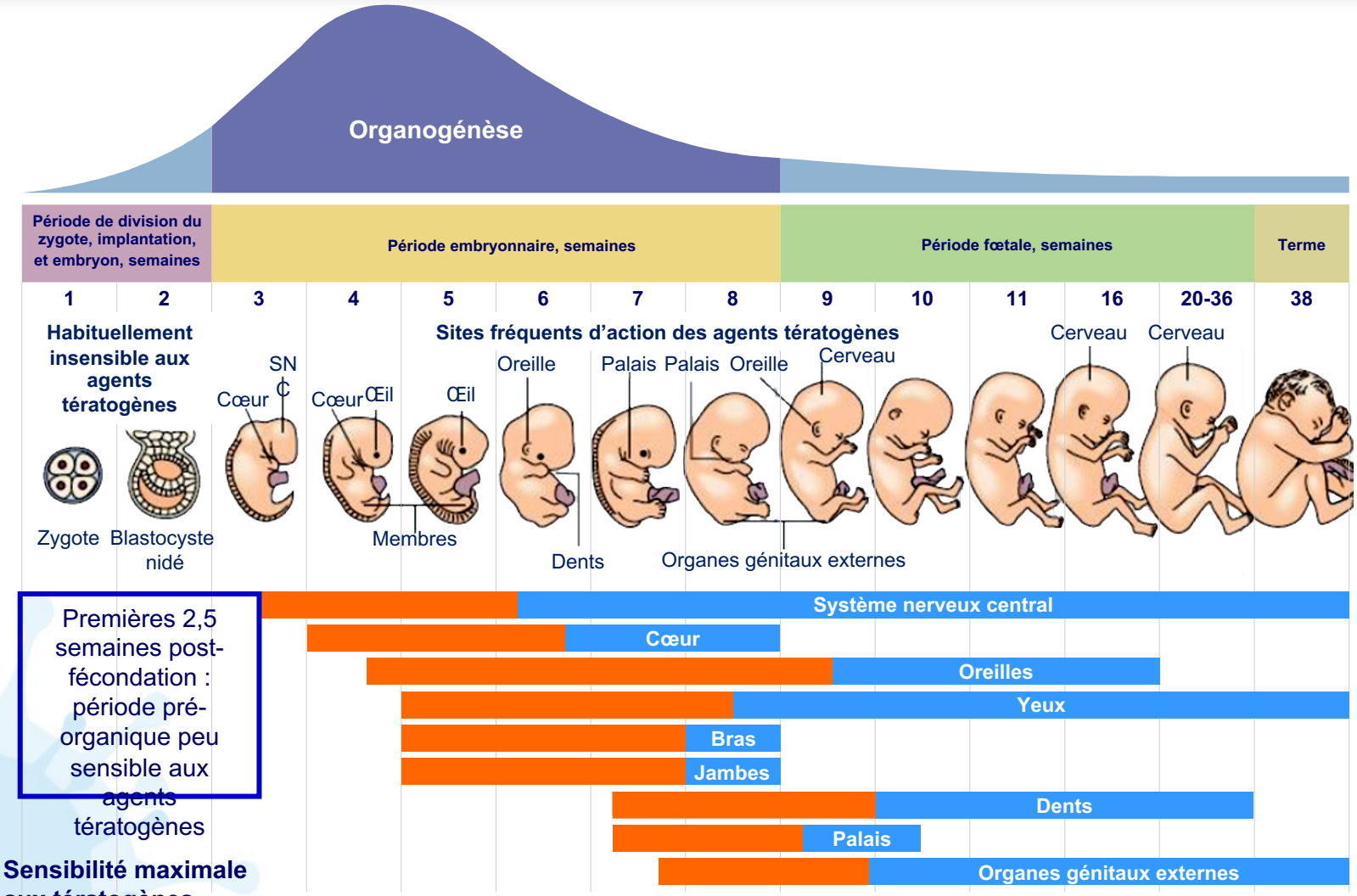
AFTN : anomalies de fermeture du tube neural

Zash R, NEJM sept2018

Update Juillet 2018

- 4 cas pour 596 grossesses (0,67%)
- Au moment de l'alerte, 4/ 485 soit un risque de 0,96%
- contre 0,12% pour les autres traitements(EFV)

Toxicité des ARV pendant la grossesse (1)



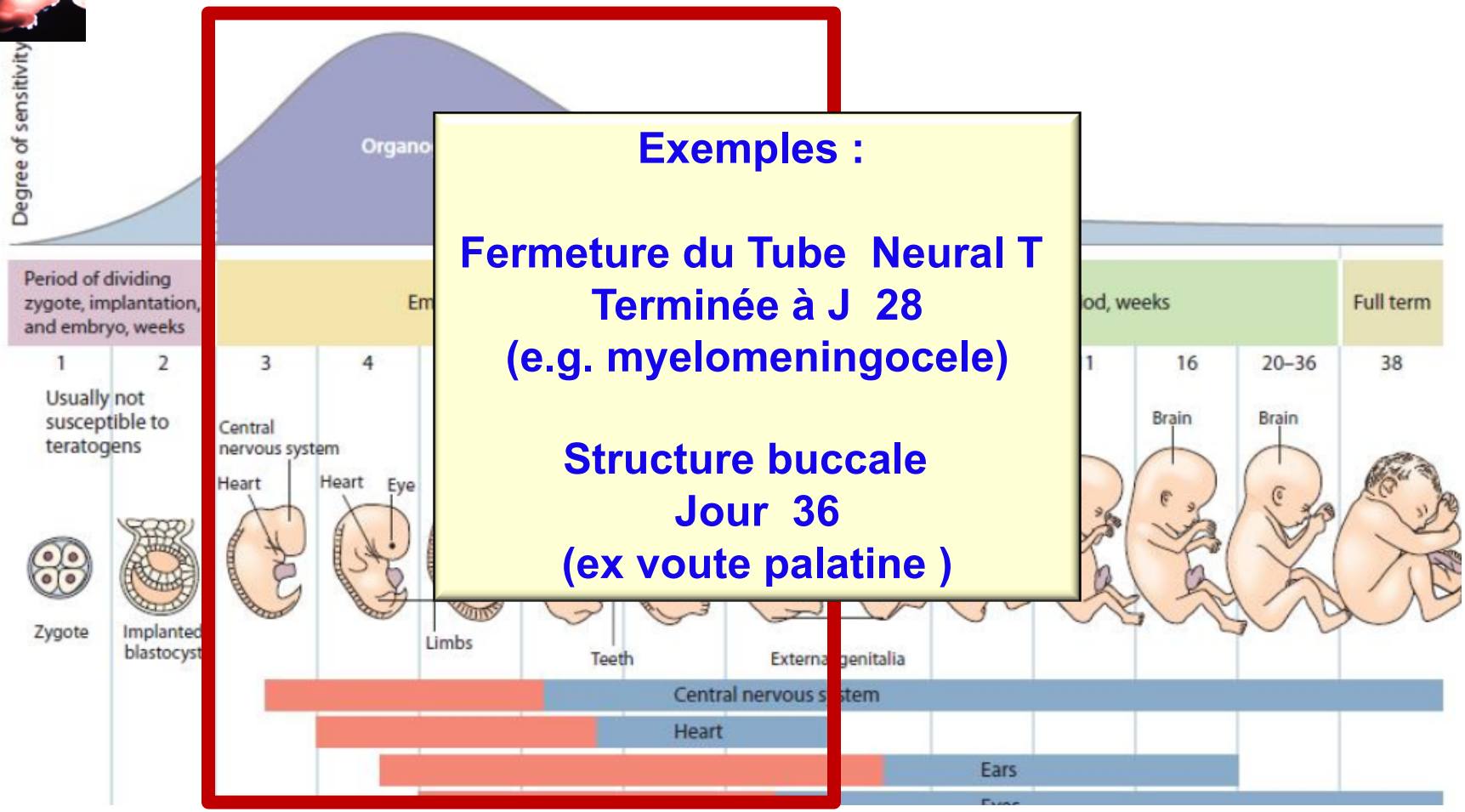
Premières 2,5 semaines post-fécondation : période pré-organique peu sensible aux agents tératogènes

Sensibilité maximale aux tératogènes

Sensibilité minimale aux tératogènes mais pouvant être potentiellement significative

Mofenson L, IAC 2018, Abs. MOSA2605

Moments de l'exposition *In Utero* ARV et risque Foetal



Exemples :

Fermeture du Tube Neural T Terminée à J 28 (e.g. myelomeningocele)

Structure buccale Jour 36 (ex voute palatine)

<u>Embryogenese</u> :

3 à 8 semaines après la fécondation

<u>Periode de développement des organes principaux</u>

Période de sensibilité aux teratogenes

le meilleur ...de IAC 2018

Recommandations OMS 2018 : 1ère ligne de traitement ARV

Schémas ARV recommandés

Population	Schéma ARV préféré	Alternatives	Situations spéciales
Hommes adultes et adolescents	TDF + 3TC + DTG *	TDF + 3TC ou FTC + EFV600 ou 400	ZDV + 3TC + EFV600 TDF + 3TC (ou FTC) + IP/r **
Femmes enceintes (à partir de 8 semaines après conception) ou allaitantes ou adolescentes			
Femmes et adolescentes avec contraception efficace ou non en âge de procréer			
Femmes et adolescentes en âge de procréer avec désir de grossesse et absence de contraception efficace	TDF + 3TC ou FTC + EFV600	TDF + 3TC ou FTC + EFV400 TDF + 3TC (ou FTC) + IP/r **	ZDV + 3TC + EFV600 TDF + 3TC (ou FTC) + RAL

** Si prévalence nationale résistance primaire EFV > 10 %

OMS, Interim Guidance, July 2018

Awa

- Finalement le traitement par EFV/AZT/3TC est repris avec une aide à l'observance ..
- Au bout de 4 semaines (16 SA) la Charge virale revient à 4500 copies/ml
- Qu'en pensez vous ?
- Que faites vous ?
- Avez-vous besoin d'un génotype de résistance pour la suite ?

Awa 16 SA

- **Qu'en pensez vous ?** On n'a pas moins 2 log de CV , échec du traitement avec résistance probable
- **Que faites vous ?** Passage en deuxième ligne le plus vite possible avec explications et surveillance observance, tolérance et efficacité…
- **Avez-vous besoin d'un génotype de résistance pour la suite ?** Non : Il s'agit d'une première ligne avec deux molécules à faible barrière génétique (EFV et lamivudine)
- **Les recos sont en faveur de teno/XTC plus IP/r ou INI …**
- On peut utiliser le dolutegravir car 16 SA
- **Awa** sera mise sous Lopinavir/r plus tenofovir et lamivudine débuté à 18 SA

Génotype de résistance

- Reverse Transcriptase :

M184V → résistance 3TC/FTC

K103N → résistance EFV/NVP

haut niveau de résistance

Barriere génetique faible de ces 2 molécules

AZT +/-/FTC/EFV

- IP et INI Sensible

Awa 22 SA

- **Tolérance digestive médiocre et asthénie** mais Awa est très motivée
- **Transaminases à 5n**
- Hb à 10 g, plaquettes normales
- Creat normale
- CV = 42 copies/ml
- **Que faites vous ?**

Awa 28 SA

- **Le traitement a été maintenu**
- Le bilan à 26 SA montre :
- - une cytolyse hépatique avec transaminases à 10 N
- Une Charge Virale à : 6500 copies/ml
- Un poids stagnant

- **Toxicité et échappement …**
- **Que suspectez vous cette fois ?**

Awa 28 SA

- Awa n'a pas bien supporté le traitement avec atteinte hépatique et troubles digestifs (nausées et vomissements) et donc rate des prises malgré l'accompagnement
- Barrière génétique forte de lopi/r et teno
- **Proposition ?**

Awa 28 SA

- **Proposition ?**
- Passer aux inhibiteurs d'intégrase en gardant le teno/FTC
- Surveillance clinique et biologique +++
- Accompagnement observance et tolérance ..

- ***Awa continue avec dolutegravir 50 mg/ Tenofovir et lamivudine***

Awa 34 SA

- Meilleure tolérance digestive
- Prise de 3 kg
- Transaminases à 2N
- Hb =11g
- CV VIH <50 copies/ml

Awa 34 SA : Accouchement

- Traitement poursuivi
- Accouchement normal VB d'un petit Albert 3200 g apgar 10/10
- Transaminases maternelle normales
- CV maternelle : >50 copies/ml

- **Que proposez vous pour la suite**
- **1) pour la mère**
- **2) pour le nourrisson**