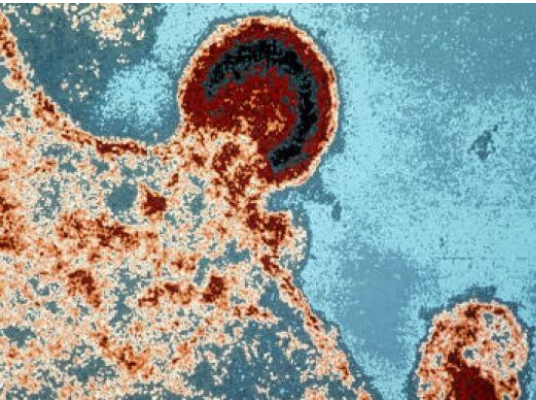
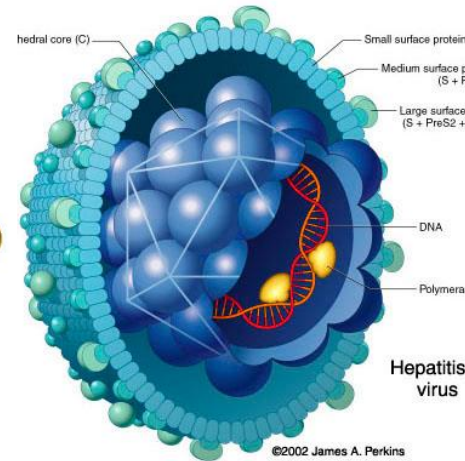
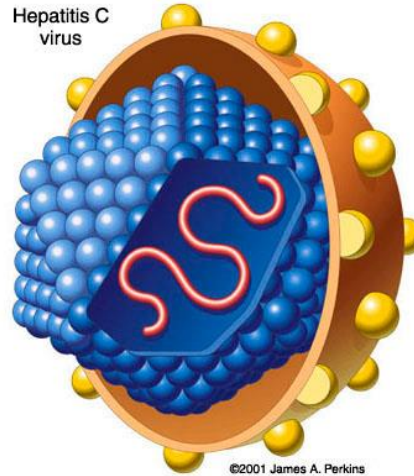


Le point sur les infections materno-fœtales VIH, VHC et VHB



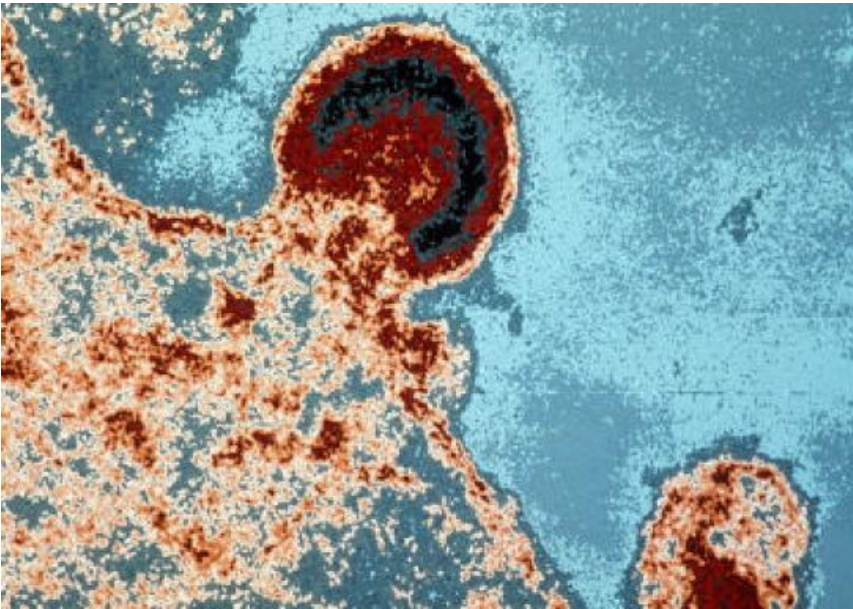
Hepatitis C
virus



Jeanine Ohl

Vendredi 18 janvier 2019

VIH

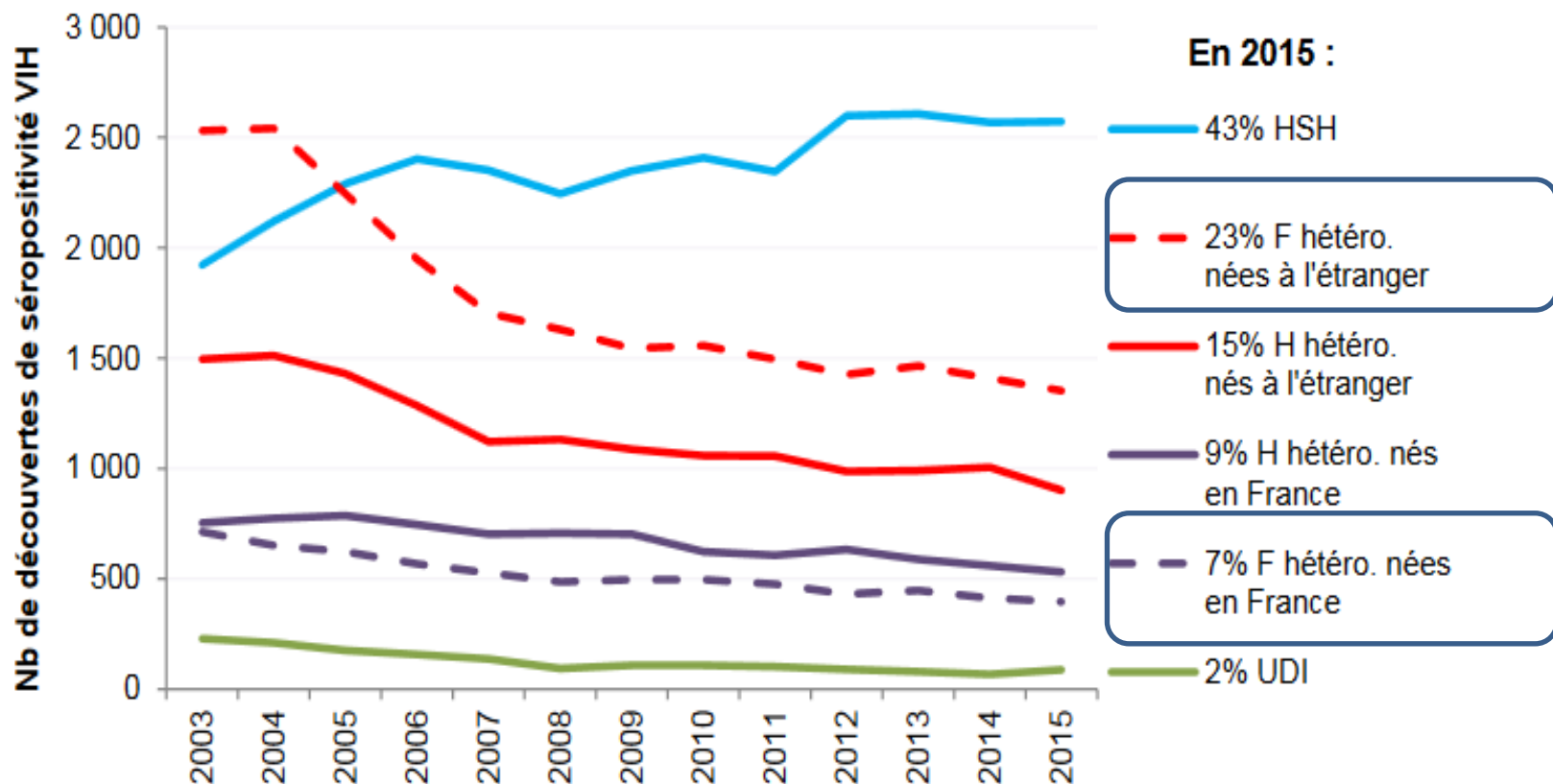


Dans le monde

36,7 millions de personnes infectées (2015)

86% en âge de procréer (15 -44 ans)

Epidémiologie: en France



- 2 pour 1 000 femmes enceintes sont infectées par le VIH, soit 1 500 naissances par an (EPF, Cohorte ANRS)
- 80 % originaires d'Afrique subsaharienne, la majorité n'ont pas d'activité professionnelle, 40 % ne vivent pas en couple, 20 % n'ont pas divulgué leur statut sérologique au géniteur. 85 % connaissent leur séropositivité et 76 % sont déjà sous traitement avant de débiter leur grossesse (EPF 2014)

Désir d'enfant

- Informer lors d'une ou plusieurs cs préconceptionnelles pluridisciplinaires
- But: préparer la grossesse en préservant la santé du couple et du futur enfant
- Objectif prioritaire: maintenir CV < 50 copies/ml
- Le « Treatment as Prevention » TasP est le moyen prioritaire de prévention
- Choisir le TARV adapté à la mère et au fœtus
- La grossesse n'est pas un facteur aggravant de l'infection par le VIH
- Il s'agit d'une grossesse à risque nécessitant un suivi interdisciplinaire puis un suivi pédiatrique de l'enfant

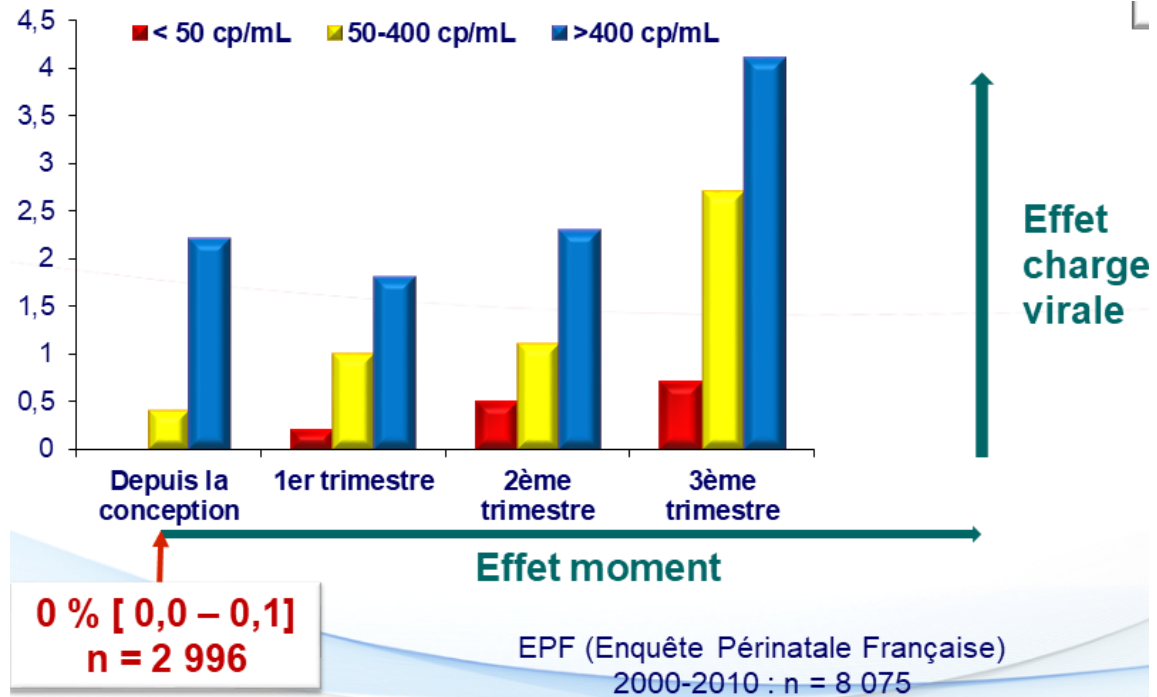
Désir d'enfant

- Evaluer les conditions d'une procréation naturelle selon 3 volets:
 - virologique : TARV au long cours, bonne observance
CV <50 copies/ml depuis au moins 6 mois
 - génital : absence d'infection, d'inflammation ou de lésion génitale chez l'homme et la femme
 - fertilité de l'homme et de la femme

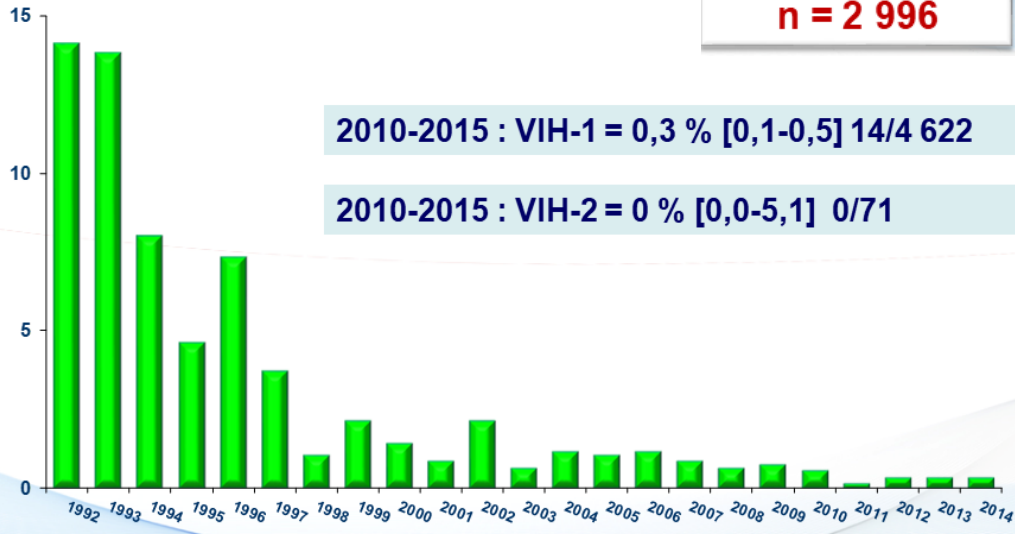
Transmission materno-fœtale et dépistage

- Sans TARV
 - TME: 1/3 des naissances
 - 10% en fin de G
 - 60% pendant acct
 - 30% pendant allaitement
- En cas de contamination pendant la grossesse le risque de TME est très élevé
 - > Proposer un dépistage à toute femme enceinte, y compris en salle de travail
 - > Encourager le dépistage des pères
 - > Re-dépister les femmes à risque, au 6^e mois, à l'acct :
 - parmi les enfants nés en France infectés par le VIH, une des causes est la survenue d'une infection VIH chez la mère en cours de grossesse ou d'allaitement alors qu'elle était séronégative en début de grossesse

Transmission materno-foetale



Impact des actions de prévention sur la TME



Evolution de la grossesse

- Grossesse à risque ++
 - facteurs de risque liés à la population:
 - précarité, stigmatisation, problèmes psycho-sociaux, origine africaine
 - Impact du TARV lui-même
 - Infection VIH:
 - déficit immunitaire, état inflammatoire chronique
- Taux d'accouchements prématurés 15 % (X2) (EPF)
 - Multi-thérapies > mono ou bithérapies
 - prématurité modérée, sans risque vital pour l'enfant, et sans augmentation de transmission du VIH
- Pas de risque accru de MIU ni de RCIU sous TARV (EPF)

Evolution de la grossesse

- Les effets indésirables maternels des TARV sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse:
 - élévation des transaminases 16,7 % (EPF)
 - cytololyse sévères 2 %
 - anémie et neutropénie (Zidovudine)
 - risque d'hypersensibilité (inhibiteurs non nucléosidiques)



Evolution de la grossesse

- Pendant la grossesse:
 - Quelques cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés (névirapine)
 - Augmentation théorique du taux de diabète gestationnel (IP)
 - Impact des traitements ARV sur le risque d'HTA gravidique et de prééclampsie reste controversé

Recommandations 2018

- Utiliser une trithérapie :
- prescrire de première intention 2 INTI :
 - abacavir + lamivudine
- et un IP associé au ritonavir
 - darunavir ou atazanavir ou lopinavir
- chez une femme pas encore traitée, débiter le plus précocement possible
- chez une femme traitée avant d'être enceinte, privilégier les ARV recommandés en première intention

Recommandations 2018

- réaliser un suivi multidisciplinaire rapproché de grossesse à risque
- dépistage du risque d'AP
- évaluation thérapeutique mensuelle
 - examen clinique
 - charge virale
 - bilan biologique de tolérance
- une séance d'hospitalisation de jour pendant la grossesse (voire plusieurs) si la situation sociale, obstétricale, l'observance et les résultats immunovirologiques le justifient

Mode d'accouchement

- Dépend de CV autour de 36 SA:
 - < 50 copies/ml : VB
 - 400 copies/ml: césarienne programmée 38-39 SA
 - entre 50 et 400 copies/ml: cas par cas avec renforcement du TARV et contrôle rapproché
- Co-infection VHC ou VHB: pas une indication de césarienne
- Perfusion de zidovudine pendant le travail :
 - Non si CV < 50 copies/ml de façon stable et à 36 SA
 - Oui si dernière CV > 50 copies/ml ou si complication obstétricale: AP, hémorragie ou chorio-amnionite
- Si perfusion d'AZT: 1 mg/kg en dose de charge puis 0,5 mg/kg/h en dose d'entretien (débit diminué de moitié par rapport à la posologie classique)

Rupture prématurée des membranes

- A terme (après 34 SA) ne pas attendre:
 - déclencher l'accouchement
 - ou Césariser en cas de haut risque de TME (notamment dernière charge virale > 400 copies/ml)
 - Pas de césarienne si travail déjà débuté
- Avant 34 SA, décision multidisciplinaire fondée sur l'âge gestationnel et le contrôle de la CV
 - si mère est traitée et CV indétectable, privilégier la corticothérapie maturative sous antibioprophylaxie sauf au moindre signe de chorioamniotite

Post partum et allaitement

- Poursuivre le traitement antirétroviral après l'accouchement y compris si $CD4 > 500/mm^3$ pour le bénéfice à long terme de la femme et pour diminuer le risque de transmission sexuelle
- En France allaitement sécurisé:
 - Risque résiduel de transmission $< 1\%$ mais non nul (cellules infectées, observance...)
 - Risque de toxicité du TARV (maternel ou du bébé) pendant l'allaitement

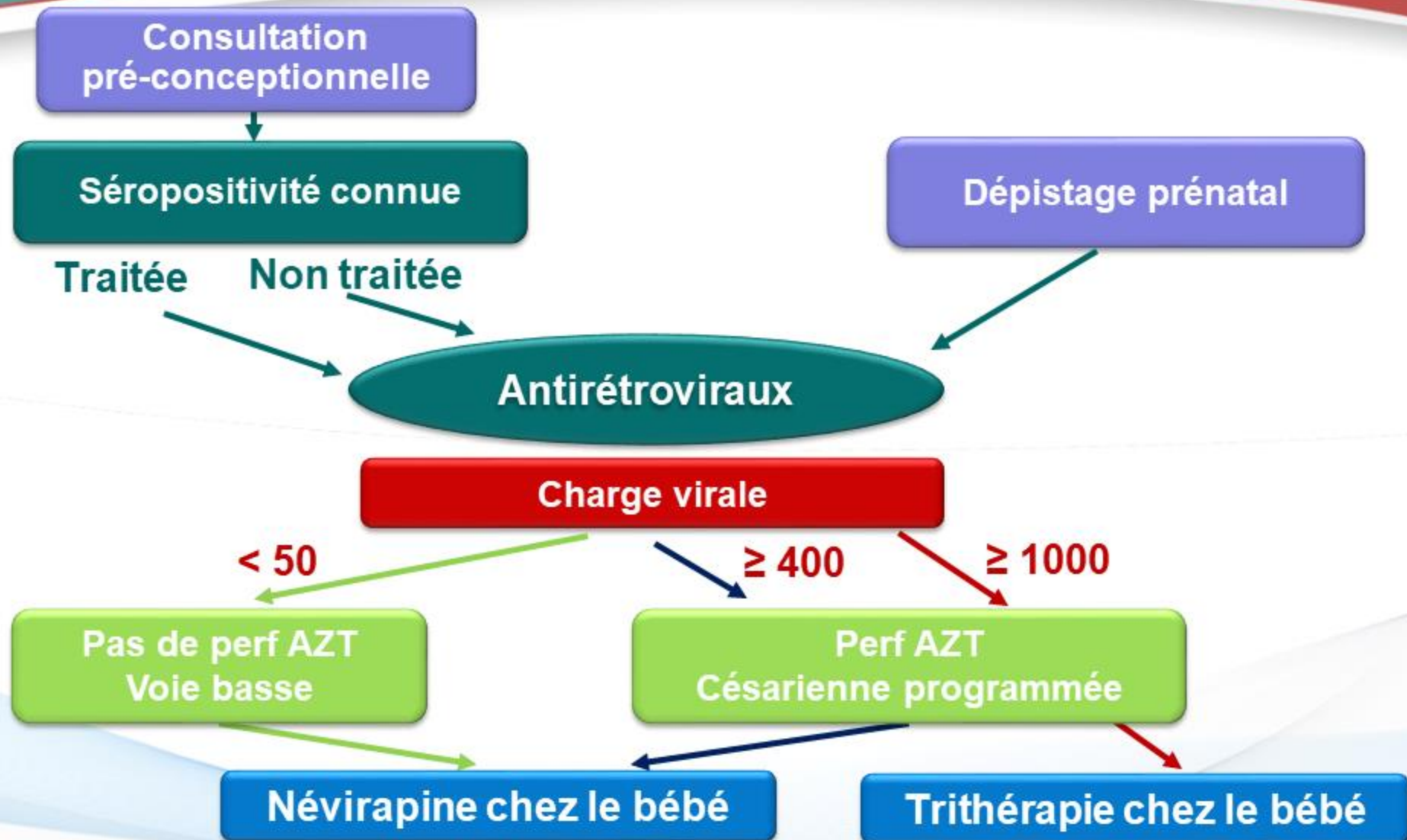
-> l'allaitement n'est pas recommandé

Le post partum



- L'infection VIH n'est pas une CI en soi des OP
- Certains ARV ont un effet inducteur sur l'EE et/ou le progestatif
- Terrain vasculaire/métabolique
- Le DIU est rapidement la contraception de choix

Traitement antirétroviral et grossesse : recommandations françaises actualisées en 2017*



* À venir : actualisation du rapport Morlat 2016

Grossesses débutées en 2013- 2016

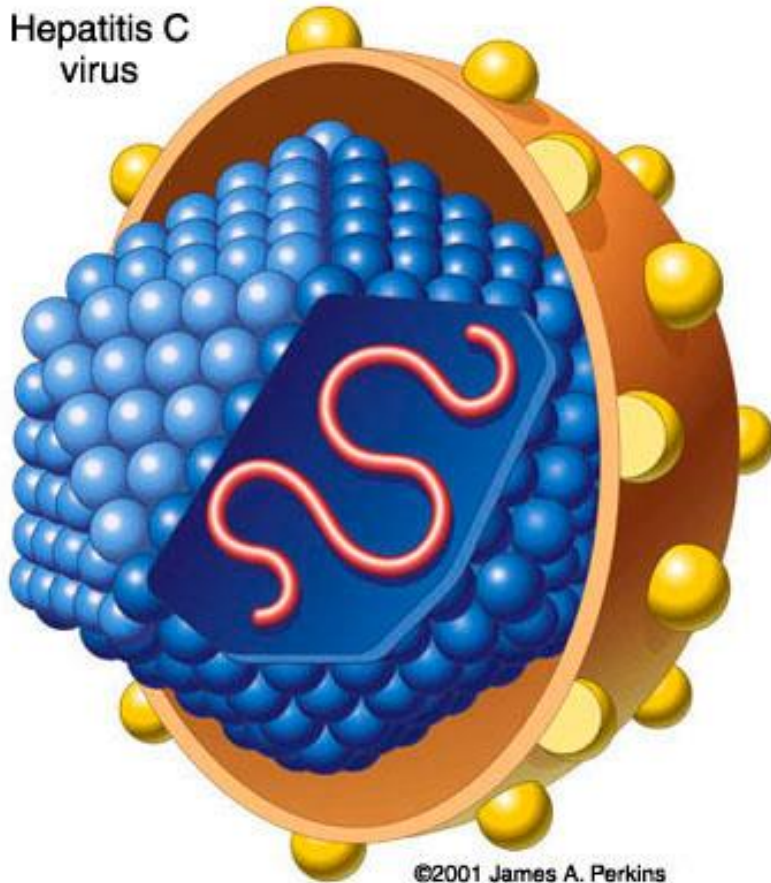
CHU de Strasbourg

- 59 patientes ont débuté 84 grossesses
 - 81 grossesses spontanées
 - 3 grossesses AMP (FIV) (2 accouchements, une FCS)
- Age moyen 31,8 (20-43)
- Parité 1,35 (0-4)
- Origine ethnique: Afrique 45, Nord Afrique 2, Blanche 3, non renseigné 9
- 21 IVG25%!



VHC

Hepatitis C virus



©2001 James A. Perkins



Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C

RAPPORT DE RECOMMANDATIONS 2016

Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux

Sous l'égide de l'ANRS et du CNS

et avec le concours de l'AFEF

anRS
France
Recherche
Nord-Sud
Coopération
Hépatites
Agence autonome de l'Inserm

CNS
Comité national de suivi
et des recommandations
antivirales

VHC: problème de santé publique

- VHC présent partout dans le monde. Afrique et Asie centrale et orientale sont les plus touchées
- 170 millions de personnes (3% de la population mondiale) sont porteuses d'Ac du VHC . 5 millions co-infectés VIH (OMS 2016)
- 3 à 4 millions de personnes sont infectées chaque année
- 700 000 décès/an (cirrhose, cancer du foie)
- 15 à 30% de guérison spontanée (ARN négatif)
- Il n'existe pas de vaccin

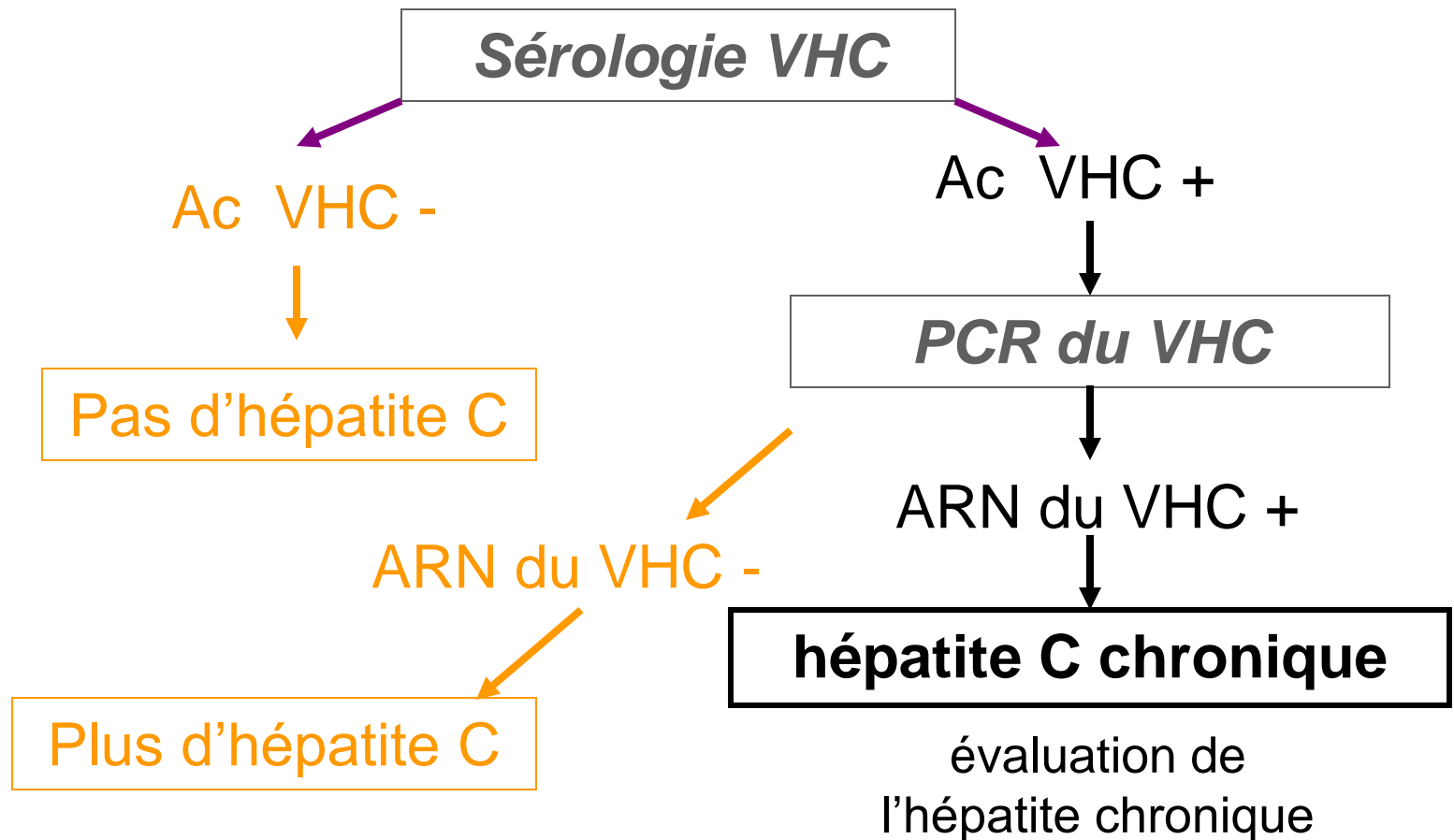
Les hépatites C parmi les infections chroniques dans le monde

	Nombre estimé d'infections chroniques
VHB	370 millions
VHC	170 millions
VIH	34 millions
VIH-VHB	2-4 millions
VIH-VHC	4-5 millions

Endémie VHC en France

- En 2011: 193 000 personnes infectées avec ARN+
- Rapport Dhumeaux 2016: décision d'accès universel des personnes infectées au traitement par AAD
- La prise en charge de l'hépatite C doit faire chercher les infections VHB et VIH et évoquer leur prévention (vaccination VHB)

Dépistage et diagnostic



En cas d'hépatite chronique VHC

- Déterminer le degré de gravité (cirrhose, fibrose)
 - PBF
 - Tests non invasifs
- Déterminer le génotype afin d'orienter le traitement:
 - Existe 7 génotypes avec réaction différente au traitement
 - Une personne peut être infectée par plusieurs génotypes

Transmission

- Essentiellement sanguine
 - injection à risque
 - mauvaise stérilisation matériel médical
 - absence de dépistage avant transfusion produits sanguins
- Sexuelle 0,07% / an (pas de préservatif)
- Verticale (TME): 3 à 5%
- Pas de transmission par
 - lait maternel
 - aliments, eau, par simple contact

Transmission et grossesse

- Taux de transmission de la mère à l'enfant: 3 à 5 %
- Si virémie élevée lors de l'accouchement: 10-15%
- En cas de co-infection à VIH bien contrôlée le taux rejoint celui de la population mono-infectée.
L'enfant né d'une mère co-infectée a aujourd'hui plus de risques d'être contaminé par le VHC que par le VIH
- L'infection par le virus de l'hépatite C n'aggrave pas le pronostic de la grossesse et inversement (hormis le risque de TME)

Transmission / accouchement

- Amniocentèse:
 - très peu d'études
 - ARN VHC rarement retrouvé dans le LA
 - risque non totalement exclu- Rapport risque/bénéfice
- Aucun moyen de prévention VHC n'est validé, y compris la césarienne programmée qui n'apporte pas de réduction de la transmission et n'est pas recommandée
- Accouchement voie basse:
 - Durée > 6 h après rupture membranes
 - Forceps
 - Electrodes sur scalp
- Allaitement non contre-indiqué (sauf plaie du mamelon)

↗ risque TME?

Evolution de la grossesse

- Risque accru d'AP (X1,6)
- RCIU X 1,53
- Petit poids de naissance X 1,97 (Huang, 2015)
- petites études
- biais

Traitement du VHC: planifier et prévoir

- Le traitement de l'hépatite C est contre-indiqué en cours de grossesse en raison de la toxicité pour l'enfant
- La ribavirine est CI pendant la grossesse et durant les 4 mois précédents car mutagène, génotoxique et tératogène
- Pas de données suffisantes sur AAD et grossesse et allaitement. Ne pas les utiliser si grossesse
- **Le plus logique: traiter l'hépatite chronique de la future mère (AFEF)**
- Les nouveaux antiviraux à action directe AAD permettent 95% de guérison en 2 à 3 mois de traitement
- Conception 6 mois après confirmation de l'éradication virale et en raison du risque théorique de toxicité

VHB



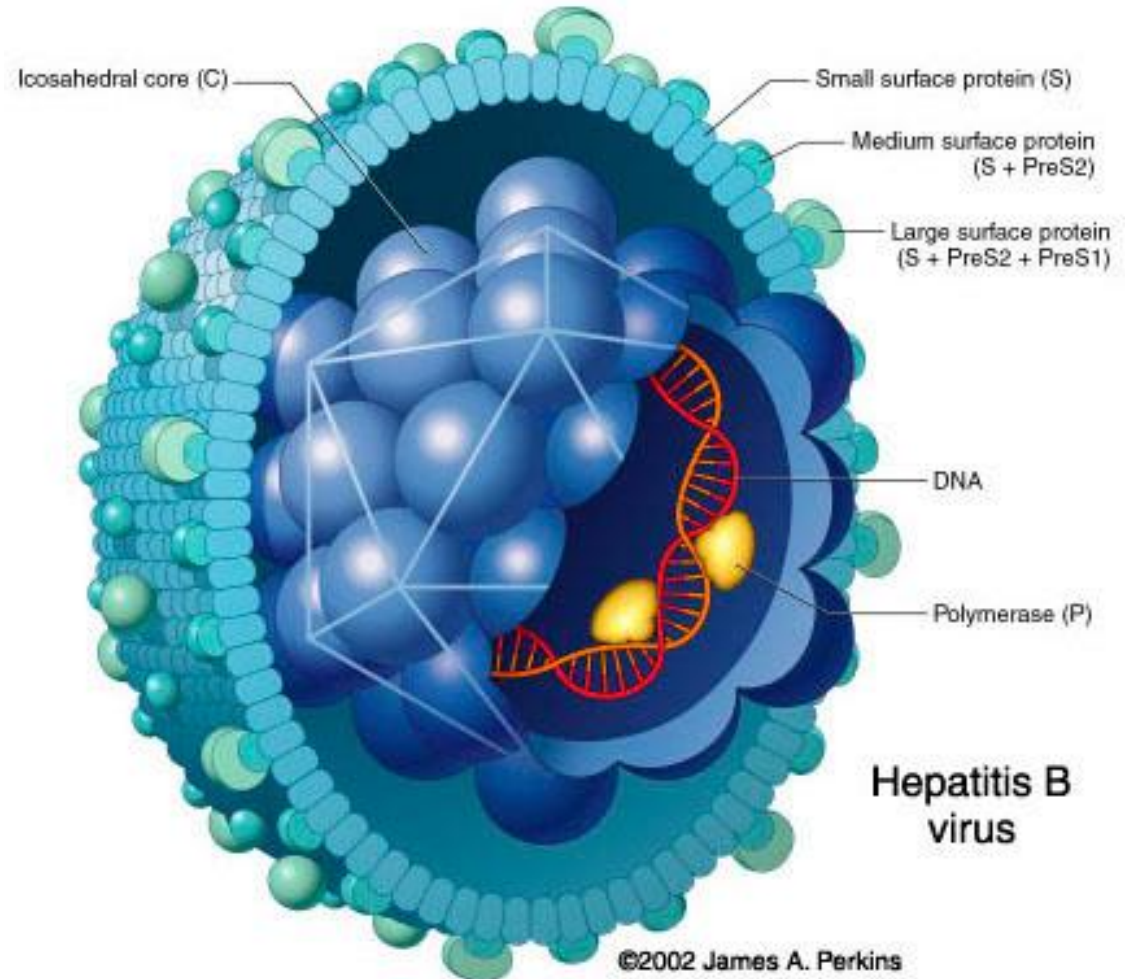
Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

RAPPORT DE RECOMMANDATIONS 2014

Sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux
et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF

ANRS
Agence nationale
de sécurité
santé
Agence nationale
de sécurité
santé

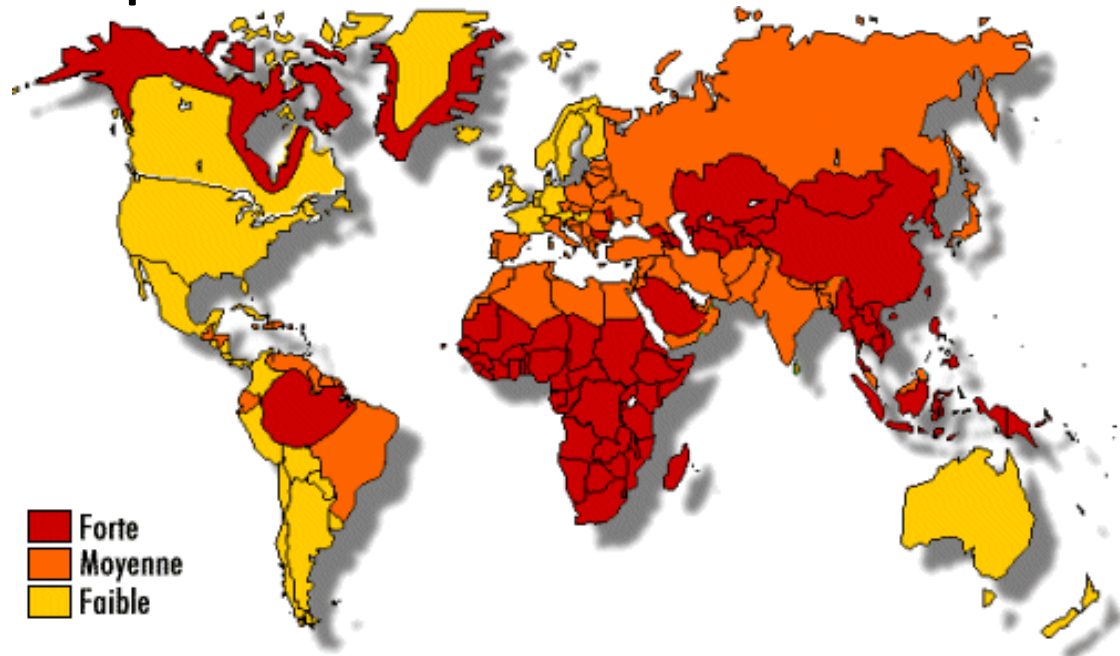
AFEF
Association Française
d'Études Hépatologiques
Association Française
d'Études Hépatologiques



Epidémie mondiale

SELHVA 2016, OMS 2016

- 2,5 milliards de personnes infectées, soit 1/3 de la population mondiale
- 350 à 370 millions de personnes avec hépatite chronique (1X/10)
- L'hépatite B chronique peut évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire: 1 million de décès/an



Les hépatites B parmi les infections chroniques dans le monde

	Nombre estimé d'infections chroniques
VHB	370 millions
VHC	170 millions
VIH	34 millions
VIH-VHB	2-4 millions
VIH-VHC	4-5 millions

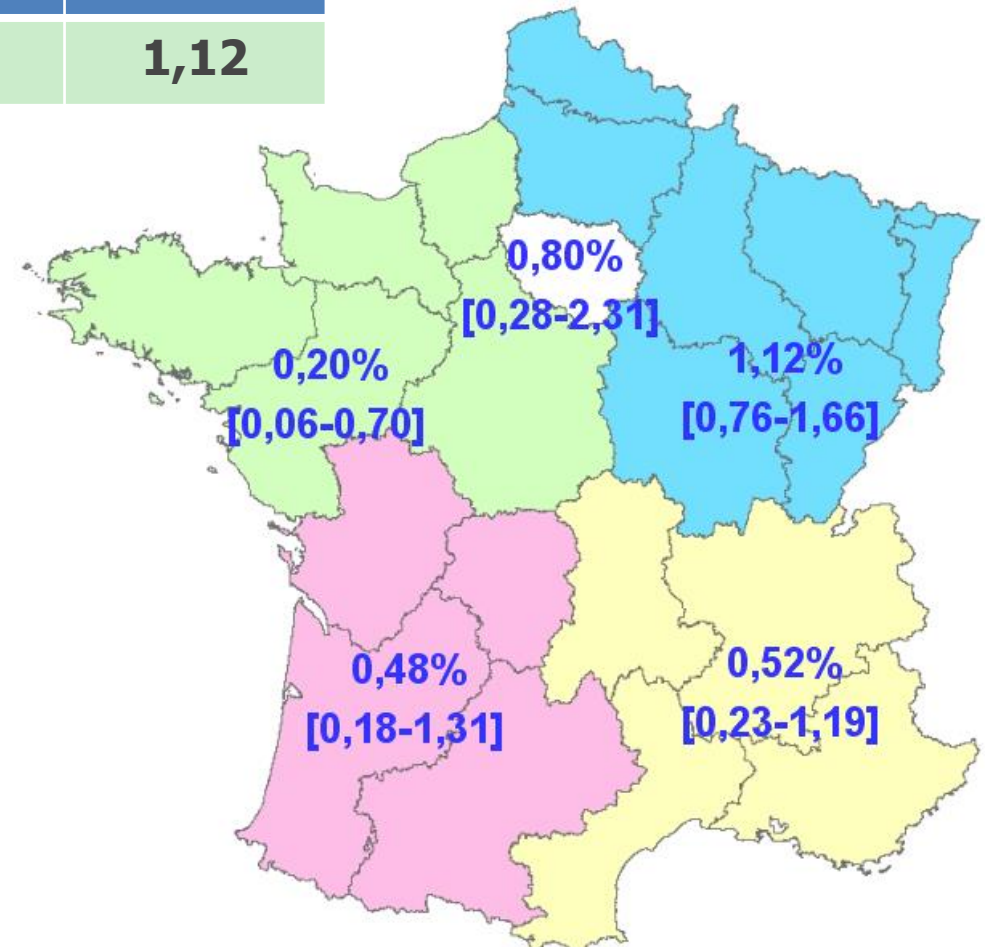
Epidémiologie du VHB en France

- Environ 5 millions (8,2% de la population) ont eu un contact avec le VH
- Environ 300 000 personnes (0,7% de la pop) ont une hépatite chronique
 - Hommes 1,19%
 - Femmes 0,16%
 - femmes issues de l'immigration 2,56%
- Plus de 1000 décès par an
- La défiance envers le vaccin contre l'hépatite B a été suivie d'un rebond de la circulation virale

Alsace: prévalence en VHB la plus élevée de France

ORS Alsace 2010

Prévalence	France	Alsace
% de la pop générale	0,65	1,12



Source : enquête de prévalence InVS, CNAMTS, 2003-2004

Dépistage

- Dépistage obligatoire par dosage AgHBs au 6^{ème} mois de grossesse
- Plus pertinent de doser les 3 marqueurs dès le début de la grossesse

Dépistage du VHB

Sérologie VHB:
Ag HBs + Ac HBs + Ac HBc

3 marqueurs -

Ac HBs +
isolément

Ac HBs +
Ac HBc +

Ac HBc +
isolément

Ag HBs +

Pas d'hépatite B
non immunisé (e)

Pas d'hépatite B
immunisé (e)

ADN du VHB

ADN - ADN +

hépatite B guérie

hépatite B chronique

adresser à l'hépatologue pour
évaluation de l'hépatite chronique

information vaccination

Modes de transmission

- Transmission horizontale:
 - contamination sexuelle (transmission 30 - 80 %)
 - contamination sanguine:
 - toxicomanie (2,3%)
 - don du sang
 - voyage en pays endémique (22%)
 - tatouage
 - familiale 8%
 - vie en institution 4,5%
- Le VHB est bien plus contagieux que le VIH
- Rq: pas ou peu d'impact du VHB sur la fertilité

Modes de transmission

- **Contamination mère-enfant** (25 à 90 % selon CV)
- Cause majeure du maintien de l'épidémie du VHB dans le monde
- Transmission in-utéro rare: < 5 %
- surtout l'accouchement : 20-80 %
 - selon CV ++
 - absence de sérovaccination
 - 80 à 90% des bébés contaminés avant l'âge d'un an développent une hépatite chronique (vs 10% chez l'adulte)
- Devenue exceptionnelle en France (dépistage obligatoire, sérovaccination de l'enfant)

Moyens de prévention de la TME

- Dépistage obligatoire pendant la grossesse (au 6^e mois HAS 2016)
- CMCO et HTP:
 - doser les 3 marqueurs du VHB: Ag HBs, Ac anti HBs et Ac anti HBc
 - dès le début de la grossesse
- Evaluer les facteurs de risque de transmission
 - CV élevée >7 log/ml- \rightarrow traiter la mère ++
 - présence d'AgHBe (TME de 70-80% vs 10-40%)
- Sérovacciner le bébé

Traitements de l'infection chronique

- Les traitements permettent de contrôler la réplication virale et donc de limiter les conséquences hépatiques et la transmission
- Si découverte VHB avec $CV > 7 \log$ → traitement par **tenofovir ou lamivudine** en fin de grossesse et 1^{er} mois du postpartum
- Si traitement antiviral avant la G, adaptation:
 - Interferon pégylé → arrêt
 - Lamivudine ou tenofovir → poursuite
 - Sous autre analogue nucléosidique → switch
- Le mieux est d'**anticiper** avant la grossesse en cas de VHB chronique connue

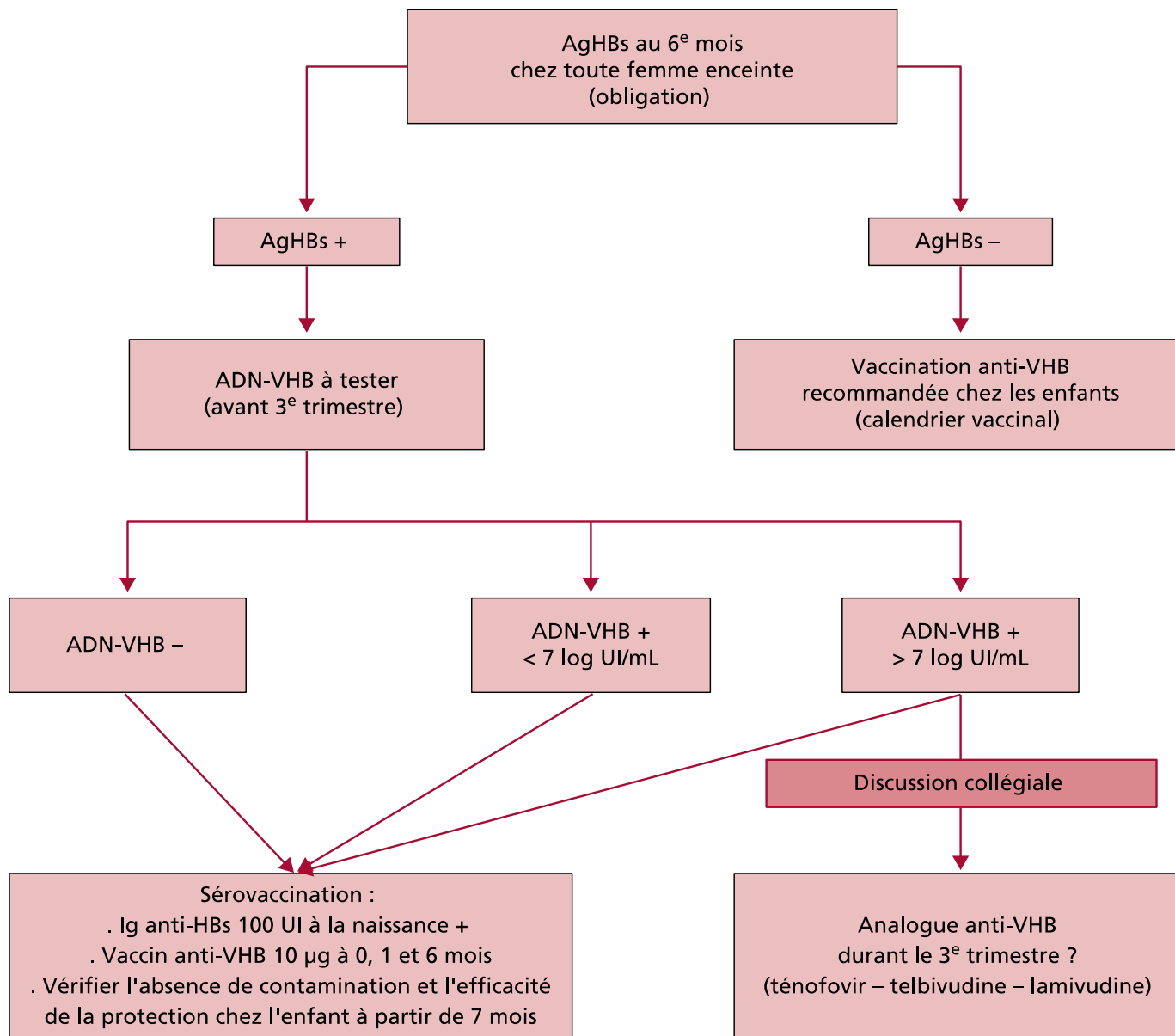
Vaccin VHB et grossesse

- La vaccination est sûre et efficace pendant la grossesse
- Passage des Ac spécifiques vers le fœtus
- -> vacciner une femme enceinte non immunisée exposée à un risque pour le VHB

Complications

- Obstétricaux:
 - Transmission materno-foetale et infection chronique de l'enfant
 - Pas d'embryofoetopathie
 - MAP, diabète gestationnel (Lao TT. J Hepatol 2007 3. Tse KY. J Hepatol 2005)
 - Hypotrophie (Jin, 2015)
- Cirrhose: 10 à 50 % de porteurs chroniques
- Carcinome hépato-cellulaire
- Décès

En résumé



Voie d'accouchement

- Pas d'indication infectieuse à la césarienne: que ce soit une monoinfection ou une co-infection VIH
- Si CV très élevée ($>7\log$) nécessité de traitement avant accouchement:
 - respect de la poche des eaux le plus longtemps possible
 - sérovaccination



Allaitement

- L'AgHbs est retrouvé dans le lait mais absence de contre-indication si sérovaccination
- En cas traitement antiviral: allaitement possible sous tenofovir

Recherche rétrospective

janvier 2013 à décembre 2014,

CMCO et HTP (Chris Minella)

- 50 patientes AgHBs+
- 2 patientes avec une charge virale > 7 log
- 13 patientes n'ont pas eu de recherche de charge virale
- 19 n'avaient pas de suivi hépatologique en per ni en postpartum
- 3 patientes sous traitement antiviral avant la grossesse (Viread et Baraclude)
- 1 réactivation hépatite B chronique avec charge virale à 8 log, sans traitement anti-viral ni suivi hépatologique
- 13 enfants n'ont pas bénéficié de mesures prophylactiques: sérovaccination ou bain antiseptique

Sommes-nous dans les clous ?

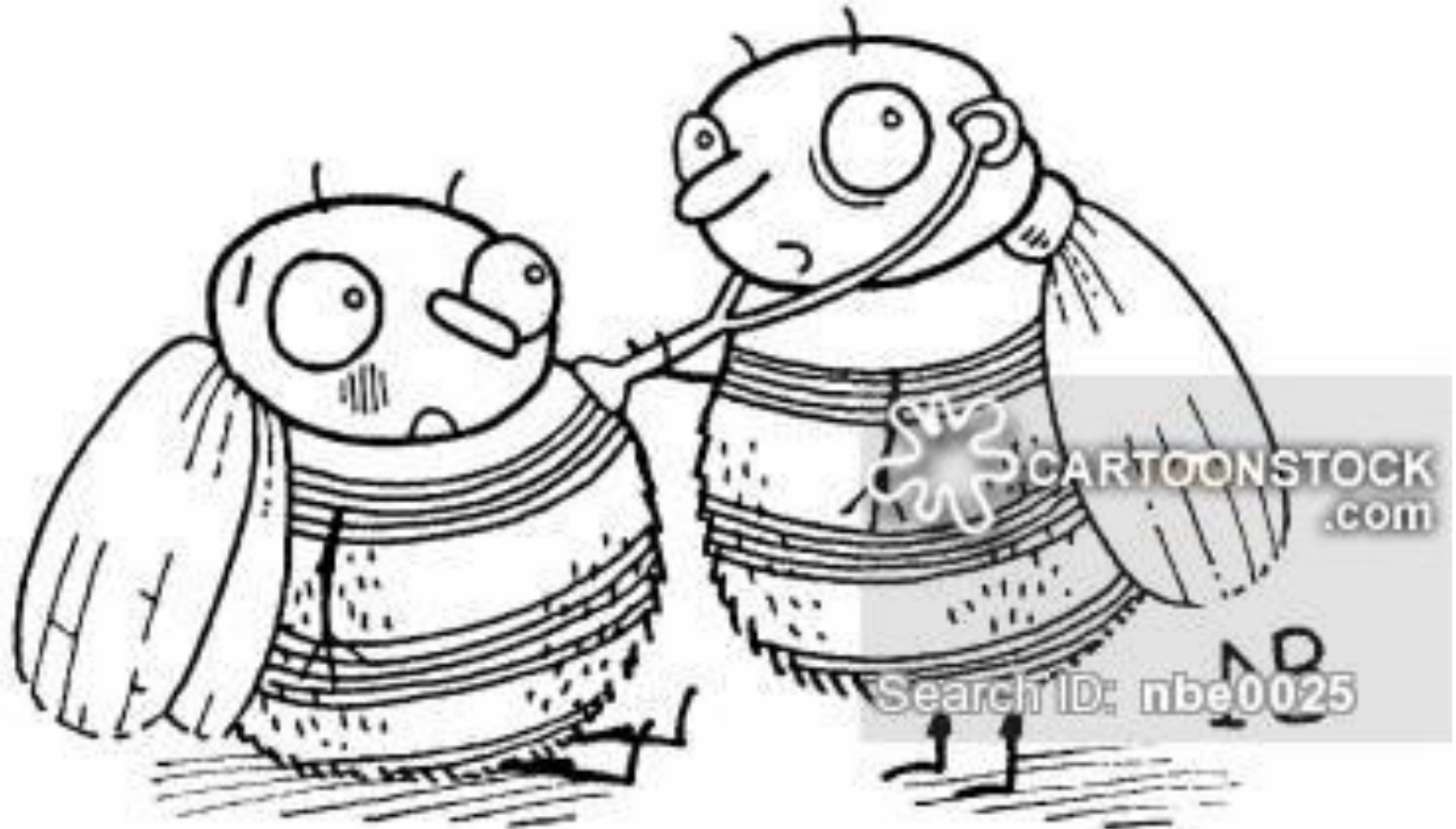
- OUI:

- Dépistage systématique au 6^{ème} mois de grossesse recommandé
- Sérovaccination si mère Ag HBs+
- Vaccination recommandée chez le nourrisson

- Et NON:

- Suivi des femmes enceintes en per et post-partum pas assez rigoureux:
 - pas d'orientation systématique chez gastro-entérologue
 - recherche systématique CV non effectuée
 - parfois oubli des mesures prophylactiques
 - parfois absence de données sur le suivi pédiatrique (vaccination, sérologie à 6 mois de vie)

Merci pour votre attention



"You've got Hepatitis Bee."

- Passage transplacentaire variable selon les molécules:
 - ne traverse pas la barrière placentaire (enfuvirtide)
 - traverse bien et se concentre dans le liquide amniotique (INTI et INNTI, INI raltégravir, elvitégravir et dolutégravir)
 - passage transplacentaire faible (cc sang foetal 15 à 20 % des cc maternelles (IP potentialisés par le ritonavir (lopinavir, indinavir, atazanavir, darunavir)
- Malformations SNC (efavirenz = ARV CI 1erT)
- Risque de non fermeture du tube neural (dolutegravir id))
- Augmentation cardiopathies congénitales (zidovudine)
- Les ARV les plus récents (rilpivirine, etravirine, elvitégravir/cobicistat, dolutégravir), non recommandés faute de données

Perturbations à la naissance

- réversibles après l'arrêt de l'exposition
- anémie macrocytaire modérée et transitoire (zidovudine)
- hyperlactatémie asymptomatique chez un enfant sur trois par altération mitochondriale (zidovudine)
- diminution de la densité minérale osseuse? (ténofovir INTI)
- dysfonction surrénalienne (lopinavir/ritonavir)

Impact à long terme

- Encéphalopathie et dysfonction mitochondriale persistante
 - incidence de 0,3 % (EPF) vs population générale 1/10 000 enfants (registres des pays du Nord)
 - mécanisme physiopathologique non connu
 - **Ne se voit plus avec TARV actuels**
- Dysfonction myocardique
 - altération mitochondriale progressive des fibres myocardiques (zidovudine)
- Altération de l'hématopoïèse
 - Baisse polynucléaires, lymphocytes et plaquettes à 2 voire 8 ans par altération cellule souche hématopoïétique (zidovudine)
 - Taux de cellules aneuploïdes X3 dans sang du cordon (zidovudine)
 - Cependant aucun autre ARV n'a à ce jour été associé à un risque accru de cancer chez l'enfant. Aurons-nous l'information?

Enfant né d'une mère VIH +

- traitement postnatal prophylactique par la névirapine pendant 2 semaines (ou par la zidovudine pendant 4 semaines)
- renforcer le traitement postnatal dans les cas suivants :
 - mère non traitée durant la grossesse
 - CV \geq 400 copies/ml à l'accouchement
 - si traitement de durée insuffisante pour contrôler la CV en fin de grossesse

Enfant né d'une mère infectée par le VIH

- Mettre en place le calendrier vaccinal en vigueur avec vaccin anti-pneumococique sans BCG qui doit être reporté après la confirmation de l'absence d'infection VIH
- Mettre en place précocement un accompagnement psychologique destiné à rassurer les parents, pour qu'une bonne relation mère-enfant s'établisse en dépit du contexte angoissant de l'attente du diagnostic d'infection

Enfant né d'une mère VHC +

- Allaitement non contre-indiqué (sauf plaie du mamelon)
- Pas de vaccination
- Réaliser une sérologie de dépistage VHC vers l'âge de 18 mois
 - Si elle est négative, aucun autre test n'est nécessaire
 - Si elle est positive, la contamination doit être affirmée par la positivité de la recherche de l'ARN du VHC
- Lorsque l'enfant est contaminé par le VHC, il peut guérir spontanément (jusqu'à 30 % des cas, contrairement à l'adulte)
- Passage à la chronicité possible (60%)