

8

Procréation et infection par le VIH

Introduction

La santé reproductive, de la contraception au désir de devenir parents, occupe une place importante dans les soins aux personnes infectées par le VIH. Des progrès spectaculaires ont été faits dans la prévention de la transmission mère-enfant du VIH et l'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour les couples touchés par le VIH.

Malgré l'expérience croissante, qui conforte dans l'ensemble les orientations du rapport 2008, des questions difficiles continuent à se poser. D'une part, l'utilisation des antirétroviraux dans le contexte de la grossesse progresse plus rapidement que les connaissances sur leurs toxicités. D'autre part, on note des insuffisances d'accès aux soins et aux consultations préconceptionnelles notamment pour les personnes en situation de précarité.

Ce chapitre aborde successivement : le désir d'enfant et la préparation d'une grossesse avec la prise en charge préconceptionnelle et la place de l'assistance médicale à la procréation, le dépistage VIH dans le cadre de la procréation, l'interruption volontaire de grossesse, la prise en charge des femmes enceintes, la prévention de la transmission mère-enfant.

Désir d'enfant

Avoir des enfants fait partie des aspirations légitimes de nombreux hommes et femmes infectés par le VIH. Dans l'enquête VESPA (**ANRS EN12 VESPA**), 33 % des femmes et 20 % des hommes hétérosexuels exprimaient un désir d'enfant.

Le désir d'enfant doit donc être abordé précocement dans le suivi d'une personne infectée par le VIH, afin de lui permettre de prendre des décisions présentes ou futures et limiter les prises de risque par ignorance. Dès lors que l'individu ou le couple manifeste son intérêt pour une procréation, il doit recevoir des informations et conseils adaptés à sa situation, en vue de préserver la santé des deux membres du couple et du futur enfant, en proposant une consultation préconceptionnelle par une équipe gynécologique ou d'AMP impliquée dans le domaine de la procréation et VIH. La discussion doit aborder aussi bien les indications ou choix thérapeutiques que les modalités de la conception.

Un objectif fondamental est la prévention de la transmission sexuelle au sein du couple. Selon le membre du couple (ou les deux) infecté par le VIH, plusieurs approches sont possibles. L'AMP ou la procréation naturelle peuvent être discutées en fonction de l'évaluation : a) des risques de transmission du VIH, b) de la fertilité, c) des méthodes de protection utilisées par le couple. Lorsque la femme est séropositive pour le VIH et l'homme séronégatif, l'auto-insémination répond à cet objectif et l'AMP ne sera nécessaire que s'il existe une infertilité associée. Lorsque l'homme est séropositif, l'AMP après préparation et validation du sperme reste en 2010 la méthode de référence assurant une sécurité maximum.

Ainsi, les deux circonstances pouvant amener un couple à demander une AMP dans un contexte de séropositivité VIH sont la prévention de la transmission virale dans le couple et le traitement d'une infertilité de l'un ou des deux membres du couple.

Données actuelles

Données épidémiologiques sur la transmission sexuelle et procréation

Quelques équipes ont rapporté l'absence de transmission virale au sein de couples ayant eu recours à des rapports non protégés dans des conditions précises : traitement antirétroviral pris avec une observance parfaite, charge virale plasmatique indétectable depuis plus de 6 mois et absence de toute autre infection sexuellement transmissible. Dans une méta-analyse portant sur 291 personnes-années de suivi, il n'y a eu aucun cas de contamination du partenaire lorsque le patient traité avait une charge virale < 400 copies /mL [1]. L'intervalle de confiance à 97,5 % était de 0 à 1,27 pour 100 personnes-années. Ainsi, si on considère une moyenne de 100 rapports non-protégés par an, la limite supérieure de l'intervalle de confiance est de 1 pour 7900 actes sexuels. Ces données renforcent la notion que le risque de transmission est faible lorsque la réplication virale est contrôlée, sans permettre de chiffrer avec précision ce risque.

Données virologiques

L'étude de la présence du virus dans les voies génitales offre un autre éclairage sur la prévention, qu'il s'agisse de l'utilisation de l'AMP ou des traitements antirétroviraux comme prévention («TasP»).

Le VIH est retrouvé dans le sperme sous forme de particules virales libres (ARN viral) dans le liquide séminal et sous forme de virus intégré à l'ADN cellulaire (ADN proviral) dans les leucocytes présents dans le sperme. Si de rares publications ont retrouvé du VIH ou son génome dans le spermatozoïde, la possibilité d'une infection des spermatozoïdes par le VIH semble très improbable au vu des données biologiques et épidémiologiques.

La détection d'ARN-VIH dans le liquide séminal est positive chez 90 % des hommes non traités, à des niveaux compris entre 50 et 10⁷ copies/mL. Cette charge virale séminale peut varier chez un même individu. La recherche de virus peut donc être négative sur un éjaculat et positive sur le suivant.

Un traitement antirétroviral efficace réduit la charge virale séminale de façon spectaculaire en quelques semaines, avec un délai par rapport à l'effet sur la charge virale plasmatique. Des discordances sont parfois observées, la charge virale séminale pouvant demeurer positive plusieurs mois après être devenue indétectable dans le sang [2]. La plupart des études publiées rapportent, chez des hommes traités ayant une charge virale plasmatique indétectable, une charge virale séminale persistante dans 4 à 8 % des cas. Une hypothèse est une réplication locale persistante dans le compartiment génital. Ce phénomène pourrait être favorisé par la diffusion faible de certains anti-rétroviraux, notamment, l'amprénavir, le lopinavir, le nelfinavir, le saquinavir, et l'enfuvirtide, alors que les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques y compris le ténofovir et l'abacavir atteignent des concentrations optimales dans le tractus génital masculin (cf. chapitre pharmacologie). Une autre cause de charge virale séminale élevée est l'existence d'une infection bactérienne ou une inflammation, même quiescente, du tractus génital. Les données les plus récentes issues de l'étude du sperme dans le cadre de l'AMP indiquent que le phénomène de persistance du VIH dans le sperme chez des hommes ayant une charge virale plasmatique indétectable aurait pratiquement disparu avec les traitements actuels. En effet, une étude du centre Necker-Cochin portant sur une période de neuf années (2002-2009) a évalué la fréquence de la détection de l'ARN-VIH dans le liquide séminal d'hommes sous multithérapie et dont la charge virale sanguine était <50 copies/mL depuis au moins 6 mois. Dans cette étude, la prévalence des échantillons de sperme avec ARN-VIH positif était de 3,7 % (17/455) sur l'ensemble de la période, mais le fait marquant était que cette prévalence diminuait entre 2002 et 2005 (de 15 % à 1 %) et qu'aucun cas n'était observé depuis 2005 ($p < 0.001$, χ^2 test) [3]. Cette évolution pourrait être liée aux nouvelles molécules, en effet dans cette étude les trithérapies incluant uniquement des INTI étaient plus fréquentes après 2005 (19 % vs 10 %, $p < 0.05$) ainsi que les trithérapies associant des INTI avec des IP (50 % vs 38 %, $p < 0.05$). Ces données restent à confirmer dans d'autres populations et laboratoires.

Données sur la fertilité

Il faut rappeler que la fertilité de la femme diminue à partir de 35 ans. Par ailleurs, certains auteurs ont rapporté qu'un certain degré d'insuffisance ovarienne serait plus fréquent chez des femmes infectées par le VIH que dans la population générale de même âge [4], d'autres auteurs n'ayant pas retrouvé cette différence.

Prise en charge préconceptionnelle de la femme infectée par le VIH

L'éventualité d'une grossesse à venir n'est pas toujours explicite. Elle doit être prise en compte chez toute femme en âge de procréer, pour anticiper une prise en charge adaptée.

L'évaluation initiale comporte :

- la situation médicale VIH : antécédents, état clinique et immuno-virologique ;
- les traitements antirétroviraux et leur historique (motifs de changements, intolérances, résistances) ;
- le statut VHC et VHB ;
- le contexte de fertilité : antécédents gynécologiques et obstétricaux, notion d'infertilité connue du partenaire, âge de la femme ;
- la situation de couple, la connaissance de la séropositivité par le conjoint, son statut sérologique.

Informations sur la grossesse

Le praticien doit répondre aux questions du couple et les informer que :

- la grossesse n'est pas un facteur aggravant l'évolution de l'infection par le VIH ;
- le risque principal est la transmission du virus de la mère à l'enfant ;
- les traitements antirétroviraux sont efficaces pour la prévention de la TME s'ils sont pris régulièrement ; ils comportent des risques faibles mais réels d'effets indésirables pour la mère et son enfant ;
- le suivi régulier de la mère tout au long de la grossesse ainsi que de son enfant pendant les premiers mois de vie est nécessaire pour prévenir la transmission à l'enfant, savoir si l'enfant est infecté ou non et surveiller la tolérance des antirétroviraux.

Choix des stratégies thérapeutiques

Plusieurs situations thérapeutiques sont possibles au vu de la grossesse (voir paragraphe grossesse), selon la situation de la femme :

- elle n'est pas traitée et ne nécessite pas de traitement pour elle-même : le traitement de la prévention de la transmission à l'enfant sera débuté en cours de grossesse ;
- elle n'est pas traitée et doit commencer un traitement antirétroviral : il faut choisir des molécules les plus compatibles avec une grossesse et si possible s'assurer de la tolérance et de l'efficacité avant le début de la grossesse ;
- elle est traitée, son traitement est efficace et compatible avec la grossesse : ce traitement doit être poursuivi ;
- elle est traitée mais ses résultats ne sont pas optimaux (charge virale non contrôlée, CD4<200) : il faut évaluer les causes de l'échec (observance, résistances, sous dosages, interactions...) et adapter le traitement ;
- elle reçoit un traitement déconseillé lors d'une grossesse : on le remplacera par un traitement compatible avec la grossesse, sans compromettre son efficacité virologique et en fonction des antécédents et du profil de résistance.

Préparation de la grossesse

Il est conseillé, comme pour toute femme, de vacciner contre la rubéole (sauf déficit immunitaire franc) contre l'hépatite B en cas de sérologies négatives, de prescrire une supplémentation en acide folique (0,4 mg/jour à débiter au moins 2 mois avant la conception

et à poursuivre jusqu'au 2^e mois de grossesse) et d'encourager l'arrêt de l'usage de l'alcool, du tabac et autres drogues.

Situations dans lesquelles une grossesse est déconseillée

Comme pour toute femme porteuse d'une pathologie chronique, plutôt que des contre-indications formelles et définitives, il est parfois nécessaire de conseiller de différer la conception : maladie aiguë en cours (infection opportuniste ou autre), maladie chronique sévère surajoutée (cancer, insuffisance hépatique ou rénale, cardiopathie...), échec virologique sans perspective à court terme de bénéficier d'un traitement capable de rendre indétectable la charge virale ; multirésistances, intolérances sévères aux traitements disponibles, situation sociale critique, usage de stupéfiants ou alcoolisme.

L'avis du médecin sera d'autant mieux entendu qu'il proposera un accompagnement d'équipe pour tenter de résoudre ou au moins améliorer les problèmes rencontrés par la femme et/ou le couple et permettre ainsi d'espérer concevoir un enfant dans de meilleures conditions. Si une grossesse survient malgré tout, une interruption médicale de grossesse peut être discutée.

Modalités de la conception

La femme, et dans toute la mesure du possible son conjoint, doit bénéficier d'une information complète sur les moyens d'éviter le risque de transmission virale au sein du couple. La méthode de choix est l'auto-insémination (voir description ci-dessous). En cas d'infertilité, ou d'impossibilité pour le couple de réaliser l'auto-insémination, une AMP peut être nécessaire.

Prise en charge préconceptionnelle de l'homme infecté par le VIH

L'explication la plus complète possible doit être donnée sur les différentes méthodes permettant de concevoir un enfant sans risque pour sa partenaire (AMP, accompagnement à la procréation naturelle).

Une évaluation de la fertilité (antécédents, clinique, spermogramme et autres examens si nécessaire) pourra être effectuée.

Certains laboratoires ayant l'expérience de rechercher la charge virale séminale envisagent de la proposer (hors nomenclature) à des hommes qui s'engagent dans une procréation naturelle. Il s'agit alors d'éviter une prise de risque en cas de réplication locale persistante. A l'inverse, un résultat négatif n'exclut pas une excrétion virale intermittente au moment de l'acte sexuel. Par conséquent, les experts ne recommandent pas dans l'état actuel des connaissances de généraliser ces tests hors du contexte de l'AMP.

Dans les cas particuliers où une pathologie grave évolutive (liée ou non au VIH) compromet le pronostic vital, il faut mettre en garde avec empathie le couple quant aux conséquences possibles pour l'enfant, comme ce doit être le cas pour d'autres pathologies.

Quant aux risques pour l'enfant, il n'existe pas de transmission verticale père-enfant du VIH. Les traitements actuels du VIH n'ont pas de retentissement connu sur la descendance.

Le cas des hépatites virales : co-infections et procréation

L'évaluation virologique et hépatique doit être faite avant la conception. Il faut tenir compte et informer des risques de transmission des virus d'hépatites dans le couple et de la mère à l'enfant, ainsi que des toxicités médicamenteuses, notamment de la ribavirine. Toutefois, la survenue d'une grossesse sous ribavirine (chez la femme ou l'homme) n'est pas un motif d'interruption médicale de grossesse. En cas d'infection par le VHB, il est nécessaire de vacciner le conjoint.

Spécificités chez la femme

En cas de co-infection par le VHC, la ribavirine est strictement contre-indiquée en cas de grossesse, car elle est mutagène, génotoxique et tératogène chez l'animal ; un délai de 4 mois après la fin du traitement est recommandé avant la conception. Un traitement

potentiellement curatif est envisageable avant la grossesse lorsque l'âge de la femme permet de retarder la procréation, en fonction du degré de fibrose et des chances d'éradiquer ce virus selon le génotype VHC ; en cas de traitement, la patiente doit accepter de repousser sa grossesse de 16 mois environ (1 an de traitement plus 4 mois de délai après la ribavirine).

En cas d'infection par le VHB, le traitement doit être choisi en concertation avec les hépatologues (car certains antirétroviraux sont actifs sur le VHB), selon l'existence d'une indication à traiter (par lamivudine et ténofovir) ou ne pas traiter le VHB.

Spécificités chez l'homme

Le VHC est retrouvé dans le liquide séminal d'environ 10 % des hommes infectés uniquement par le VHC et 25-30 % des hommes co-infectés par le VIH. Le sperme est peu contaminant, ce qui explique probablement pourquoi la transmission sexuelle de ce virus est rare et sans doute liée à des circonstances particulières (exposition au sang lors du rapport sexuel). De même que pour le VIH, il n'y a pas de transmission VHC directe père-enfant. Chez l'homme, la ribavirine doit être arrêtée 7 mois avant la conception du fait de sa génotoxicité. Lorsque l'indication thérapeutique ne peut être différée, il est possible de réaliser une congélation du sperme avant traitement, en l'absence de contre-indication à la procréation.

L'ADN du VHB est détectable dans le liquide séminal et l'infectiosité du sperme d'hommes porteurs du VHB est démontrée. Des travaux préliminaires ont rapporté l'intégration de séquences de l'ADN du VHB dans le génome des spermatozoïdes, avec une possibilité d'une transmission verticale à travers la lignée germinale à l'embryon rapportée par une équipe.

Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

L'AMP est possible en France pour les personnes infectées par le VIH depuis une décennie. Elle répond à deux objectifs, qui peuvent être associés. Le premier est de permettre au couple de procréer tout en maintenant la protection des rapports sexuels. Le deuxième objectif est de traiter une éventuelle infertilité du couple. L'AMP peut donc être indiquée, que le partenaire infecté soit l'homme ou la femme, ou si l'homme et la femme sont infectés.

On estime qu'environ les deux tiers des couples retenus pour l'AMP réussiront à avoir un enfant lorsque l'homme est infecté par le VIH. Toutefois, lorsque la femme est infectée, les résultats observés sont moins bons. Le taux de succès diminue nettement en fonction de l'âge de la femme, à partir de 35 ans. Au-delà de 38 ans, il est fréquent que l'AMP ne soit plus possible du fait d'une réserve ovarienne insuffisante [4, 5]. Il est donc important de ne pas différer la réalisation du projet d'enfant lorsque celui-ci semble mûr au sein du couple et que le contrôle de l'infection à VIH et des éventuelles co-infections est satisfaisant. L'AMP est un parcours contraignant pour les couples infectés ou non par le VIH, même lorsqu'elle finit par être couronnée de succès [6].

Données récentes

Risque de contamination de la femme ou de l'enfant lors de l'AMP

Tous les actes d'AMP sont réalisés avec des spermatozoïdes séparés du liquide séminal et des autres cellules du sperme, puis lavés. Ces techniques ont prouvé leur efficacité pour éliminer la présence du VIH (et du VHC) dans la plupart des cas.

Dans les conditions cliniques d'hommes infectés par le VIH, on ne détecte pas d'ADN proviral du VIH dans les spermatozoïdes sélectionnés. Lorsque l'ARN viral est indétectable dans le liquide séminal, on ne retrouve qu'exceptionnellement du génome viral dans la population de spermatozoïdes sélectionnés. Aucune contamination d'enfant n'a été rapportée.

Lorsque la femme est infectée par le VIH, il n'a jamais été montré de risque de contamination de l'enfant via l'ovocyte. Le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant après une AMP est donc celui de toute grossesse chez une femme infectée. À côté de cela, la toxicité mitochondriale des antirétroviraux pourrait s'exprimer dans les ovocytes. Ceci pourrait être un des éléments en cause dans l'observation d'une réponse ovarienne diminuée après une stimulation pour FIV par rapport aux femmes non infectées.

État des pratiques en France et en Europe

Les données françaises les plus récentes concernent l'année 2008 (source : Agence de la biomédecine). Il y a eu 896 tentatives d'AMP pour des couples dont un membre est infecté par le VIH, avec 135 enfants nés. Cela représente moins de 1 % des tentatives d'AMP en France. L'activité est globalement stable au cours des dernières années, avec une tendance à la diminution chez les hommes et l'augmentation chez les femmes infectées par le VIH, qui représentent désormais plus du tiers des cas. Les taux de grossesse sont moins bons lorsque la femme est infectée, que lorsqu'il s'agit de l'homme. Par ailleurs, parmi les femmes enceintes incluses dans l'EPF, on note sur la période 2005-2009 que 95/2631, soit 3,6 %, ont eu recours à un traitement d'infertilité.

Le réseau CREaTHE [7] a mené une étude à l'échelle européenne, incluant les centres français. Un total de 1036 couples dont l'homme était infecté par le VIH ont bénéficié jusqu'en 2003 de 3390 cycles d'AMP, majoritairement des inséminations intra-utérines. 533 grossesses pour lesquelles le résultat était connu, ont abouti à la naissance de 463 enfants. Sous réserve de 7,1 % de pertues de vue, toutes les femmes (938) ont un test VIH négatif à plus de six mois de la dernière tentative d'AMP. Cette grande série a permis de montrer que le risque de contamination était de 0 (intervalle de confiance à 95 % : 0 – 0,09 %). Les données épidémiologiques suggèrent donc que le risque en AMP est inférieur à celui rapporté lors de rapports non protégés, sans pouvoir le prouver formellement.

Difficultés rencontrées en France

L'AMP à risque viral VIH est proposée par 12 centres, à Strasbourg (SIHCUS/CMCO et Hôpital Civil), Besançon (St Jacques), Lyon (Hospices Civils), Marseille (Institut de Médecine de la reproduction et Laboratoire Capros-Giorgetti), Toulouse (Hôpital Paule de Viguier), Nancy (Maternité A Pinard), Rennes (Hôtel Dieu), Bordeaux (Maternité Pellegrin), Amiens (Service Gyécologie-Obstétrique) et Paris (APHP Hôpitaux Bichat, Cochin, Pitié-Salpêtrière). Toutefois, l'accès pour les femmes infectées n'est disponible à ce jour que dans 4 villes : Paris, Strasbourg, Rennes et Marseille. Les coordonnées des centres sont disponibles sur le site de l'Agence de la biomédecine (http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/PEGH_web.pdf).

L'insuffisance de moyens, notamment en personnel, freine les possibilités de prise en charge rapide des couples. Les difficultés sont celles habituellement rencontrées en AMP, majorées par le faible nombre de centres. Notamment, les délais de prise en charge demeurent longs (de 4 à 18 mois selon les centres), mais sont comparables à ceux de l'AMP hors du contexte viral et comprennent la phase d'exploration du couple, voire la stabilisation de la situation clinique avant que tous les critères d'acceptabilité soient validés ou atteints. Dans un état des lieux réalisé par l'Agence de Biomédecine, 90 % des couples reçus en consultation d'AMP en 2004 avaient bénéficié d'au moins une tentative d'AMP, mais l'enquête n'a pas été actualisée.

Quelques médecins évoquent encore une clause de conscience, éthiquement très contestable, pour récuser l'AMP chez ces couples. Les experts soulignent que cela ne doit pas mener à une discrimination et, en tout état de cause, ne doit pas empêcher leur prise en charge par l'institution.

Modalités d'AMP

Bilan de fertilité

Il doit être réalisé chez les deux partenaires en collaboration avec l'équipe d'AMP. Pour l'homme, il comporte un ou plusieurs spermogrammes, un examen clinique et parfois un bilan plus approfondi. Pour la femme, on évalue l'utérus et les trompes (hystérosalpin-

gographie, échographie, éventuellement hystéroscopie et cœlioscopie) et la réserve ovarienne (dosages sanguins hormonaux et échographie). Comme avant toute AMP, des sérologies sont demandées aux deux partenaires (syphilis, chlamydiae trachomatis, VIH, VHC, VHB) ainsi qu'une sérologie de la rubéole et de la toxoplasmose chez la femme.

Techniques d'AMP

Description

La méthode la plus simple et la plus fréquemment utilisée est l'insémination artificielle (IA), qui consiste à déposer les spermatozoïdes dans la cavité utérine (insémination intra-utérine, IUI). Une stimulation ovarienne modérée peut être nécessaire. Les chances de succès sont d'environ 15-20 % par cycle. Les cycles peuvent être répétés tous les mois ou deux mois, jusqu'à un maximum de 6 cycles.

Si les trompes sont obturées ou abîmées, si le nombre de spermatozoïdes est insuffisant ou si les inséminations n'ont pas permis d'obtenir de grossesse, on peut recourir à la fécondation *in vitro* (FIV) : après une stimulation ovarienne plus forte, destinée à obtenir plusieurs ovocytes matures, ceux-ci sont aspirés dans l'ovaire par ponction transvaginale sous échographie avec une anesthésie locale ou générale. Ils sont ensuite mis en présence des spermatozoïdes.

En cas de sperme très déficient on propose la technique de FIV par micro-injection des spermatozoïdes (ICSI = *intra-cytoplasmic sperm injection*), ou plus récemment, dans certaines situations spécifiques, l'IMSI (Intra Cytoplasmic Morphological Sperm Injection) ; un seul spermatozoïde est injecté dans chaque ovocyte. Les méthodes de FIV ou ICSI ne doivent pas être utilisées en dehors de certaines conditions d'infécondité.

Les embryons obtenus par FIV ou par ICSI sont transférés dans l'utérus après culture au laboratoire. Les chances de grossesse de la FIV et de l'ICSI sont de 25 à 35 % par cycle. On peut faire 2 à 3 tentatives par an, sans compter les transferts d'embryons congelés. L'Assurance Maladie prend en charge un maximum de 4 tentatives suivies d'un transfert d'embryons frais pour l'obtention d'une grossesse. Le transfert des éventuels embryons congelés permet de donner des chances supplémentaires à chaque tentative.

Conditions de l'AMP

Le recours à l'AMP dans le contexte de l'infection à VIH impose les mêmes limites que pour un couple infertile. En effet, l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme ou de sa réserve ovarienne. De plus, elle n'est pas toujours couronnée de succès. Les protocoles sont contraignants pour la femme, que l'indication soit féminine ou masculine. L'éloignement des centres équipés pour l'AMP à risque viral vient augmenter ces contraintes. C'est souvent la répétition des cycles qui permettra d'obtenir la grossesse. Dans l'expérience des années récentes, en regroupant les diverses indications, plus d'un couple sur deux pris en charge dans un centre d'AMP aura un enfant.

La politique générale en AMP est de diminuer le risque de grossesses multiples entraînant une forte augmentation de toutes les pathologies périnatales. En comparaison avec les singletons, les jumeaux ont un taux de prématurité de 45 % vs 6 % et de grande prématurité (avant 32 semaines) de 6,3 % vs 1,4 %. Les taux sont encore plus élevés chez les femmes infectées par le VIH [8]. Afin d'éviter ce risque, à chaque fois que cela est possible (femme de moins de 35 ans, au moins 2 embryons de qualité évolutive satisfaisante, pas de problème connu d'implantation embryonnaire), le transfert d'1 embryon doit être privilégié, ce qui ne nuit pas aux résultats. Les embryons surnuméraires éventuels seront cryopréservés si leurs caractéristiques le permettent. Si le potentiel évolutif des embryons ne semble pas optimal, on procédera, avec l'accord du couple, au transfert de 2 embryons, voire dans des cas exceptionnels 3 embryons.

Conformément aux bonnes pratiques en AMP, les praticiens sont encouragés à mettre en œuvre un suivi des enfants et de leurs familles, afin d'évaluer les conséquences à long terme de l'AMP dans ces situations spécifiques et les couples sont encouragés à participer aux études épidémiologiques.

Prise en charge en cas d'anomalies extrêmes du sperme

En cas d'oligospermie très sévère, après un bilan andrologique précis l'équipe évaluera au cas par cas la possibilité d'une prise en charge adaptée et en discutera avec le couple.

Dans les cas extrêmes d'absence de spermatozoïde dans l'éjaculat, on peut proposer dans le cadre d'un protocole de recherche clinique une exploration chirurgicale avec un éventuel prélèvement de spermatozoïdes dans l'épididyme ou le testicule [9] qui pourrait réduire le risque de façon très importante notamment associé à une technique de lavage du spermatozoïde sur goutte. Ce protocole de recherche clinique est actuellement en cours.

Recours au don de gamètes

Le recours au sperme d'un donneur anonyme est une alternative à l'AMP intra-conjugale pour les couples dont l'homme est seul infecté par le VIH mais actuellement, compte tenu de l'efficacité de et de la sécurité de l'AMP, cette méthode est indiquée pour les couples confrontés à une stérilité masculine non traitable. Le sperme d'un donneur fécond, indemne de toute infection à VIH, VHC, VHB, peut être inséminé si le bilan de la femme est compatible avec des inséminations. La demande est à faire auprès d'un CECOS (Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain). Les délais de prise en charge sont aussi, voire plus longs que pour l'AMP intraconjugale. Le risque de transmission du VIH à la partenaire séronégative est nul et les chances de succès sont de l'ordre de 20 % par cycle.

Le don d'ovocyte est peu développé en France, ce qui entraîne des couples à consulter à l'étranger en cas d'insuffisance ovarienne.

En pratique : conditions d'accès à l'AMP chez les couples infectés par le VIH (voir encadré)

Les conditions générales de l'AMP et celles spécifiques au risque viral sont définies par les lois de Bioéthique (1994 révisées 2004) et encadrées par les règles de bonnes pratiques en AMP de l'Agence de la biomédecine (reprises dans l'arrêté du 11 avril 2008, <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/qualite-rbp-amp.aspx>). Les actes de virologie sont inscrits à la nomenclature (B240) depuis décembre 2008 et toutes les techniques d'AMP sont prises en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, après demande d'exonération du ticket modérateur et d'entente préalable pour chaque tentative. Les bénéficiaires de l'Aide Médicale d'État sont éligibles. Aucune tentative n'est prise en charge au-delà du 43^e anniversaire de la femme. La plupart des équipes ne prennent pas en charge les couples dont la femme a plus de 42 ans du fait des très faibles chances d'obtenir une grossesse évolutive.

La prise en charge est pluridisciplinaire. L'accompagnement psychologique est indispensable pour les couples demandeurs d'une AMP, qu'ils puissent ou non être pris en charge dans ce cadre, ainsi que le soutien de ce parcours par le médecin qui suit l'infection à VIH.

Conditions de bonnes pratiques en AMP selon l'arrêté du 11 avril 2008

A) Conditions habituelles d'accès à l'AMP hors du contexte viral

- couple stable (homme et femme), marié ou ayant une vie commune depuis plus de deux ans ;
- les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer.

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

1) Homme infecté par le VIH-1

- ayant un suivi régulier de l'infection à VIH, traité ou non, sans pathologie grave évolutive ;
- ayant un taux de lymphocytes CD4 > 200/mm³, sauf exception médicalement justifiée, sur deux prélèvements espacés de 3 mois et dans les 6 mois précédents l'AMP ;

- en cas de traitement par antirétroviraux, ARN-VIH plasmatique contrôlé et stable dans les six mois précédents l'AMP ;
- charge virale du liquide séminal < 100 000 copies/mL ;
- si charge virale détectable dans le liquide séminal, absence de détection virale (ARN-VIH ou ADN proviral) dans la fraction finale de spermatozoïdes ;
- le choix de la technique d'AMP sera fonction du bilan de fertilité du couple ;
- la femme doit être séronégative pour le VIH dans les 15 jours précédant l'AMP (couples sérodifférents) ;
- le suivi sérologique sera effectué à un, trois et six mois après l'AMP et en cas de grossesse, en période périnatale ;
- il n'y a pas de suivi spécialisé de l'enfant si la mère est séronégative à l'accouchement.

2) Femme infectée par le VIH-1

- ayant un suivi trimestriel de l'infection à VIH, traitée ou non, sans pathologie grave évolutive ;
- taux de lymphocytes CD4 > 200/mm³, sauf exception médicalement justifiée, sur deux prélèvements espacés de 3 mois et dans les 6 mois précédents l'AMP ;
- en cas de traitement antirétroviral, ARN-VIH plasmatique contrôlé et stable dans les six mois précédents l'AMP ;
- suivi obstétrical et prise en charge de l'enfant à la naissance adaptés à l'infection à VIH, organisés avant la mise en œuvre de l'AMP.

3) Dans tous les cas

- Information sur les alternatives sans risque (adoption, sperme de donneur) ;
- Engagement du couple à une sexualité protégée ;
- Prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée à valider la demande.

Prise en charge en AMP selon les différentes situations virologiques

VIH-1

Lorsque c'est l'homme qui est infecté, l'AMP ne requiert pas *a priori* de traitement antirétroviral et n'a pas d'incidence sur le type de traitement. La sélection des spermatozoïdes est effectuée avant les tentatives. Une partie de l'échantillon fait l'objet d'une analyse virologique (recherche de VIH dans le liquide séminal et si nécessaire dans la fraction finale de spermatozoïdes), le reste est congelé et pourra être utilisé si la recherche de virus est négative. Cependant, une charge virale trop élevée dans le plasma séminal peut contre-indiquer l'AMP. Les causes de cette situation doivent alors être analysées et des attitudes de corrections mises en place : traitement des infections génitales, mise en route ou optimisation du traitement antirétroviral le temps de congeler les échantillons spermatisques nécessaires à la réalisation de l'AMP dans des conditions virologiques sûres.

De même, lorsque c'est la femme qui est infectée, les indications du traitement antirétroviral ne sont pas modifiées par l'AMP. En cas de traitement, il doit être efficace et compatible avec la future grossesse. Dans tous les cas, la femme doit bénéficier d'un bilan préconceptionnel (cf. ci-dessus).

Co-infections par les virus des hépatites B ou C voir aussi paragraphe ci-dessus)

La recherche d'une co-infection par les virus des hépatites B et C doit être systématique avant toute AMP. En cas d'hépatite chronique, l'hépatologue doit intervenir pour assurer le suivi médical et l'information et contribuer aux décisions sur l'AMP.

Lorsque l'homme doit être traité par ribavirine, qui contre-indique la procréation durant le traitement et les 7 mois qui le suivent, il est possible de congeler des spermatozoïdes avant le traitement.

La recherche de VHC dans le liquide séminal et dans la fraction de spermatozoïdes n'est plus nécessaire. En effet, la préparation du sperme pour l'AMP élimine toute présence détectable d'ARN VHC dans les spermatozoïdes [10].

Dans le cas où l'homme est co-infecté par le VHB, il n'est pas démontré que les techniques de sélection des spermatozoïdes éliminent toute présence virale. Il faut donc impérativement que la femme soit vaccinée efficacement (présence d'anticorps anti-HBs). Par ailleurs, l'enfant doit bénéficier d'une vaccination à la naissance.

VIH-2

Il n'y a actuellement aucune donnée publiée sur la présence du VIH-2 dans le sperme ni sur l'efficacité des techniques de préparation du sperme pour éliminer les particules virales. C'est pourquoi les recherches de VIH-2 dans le sang et dans le sperme des couples dont l'un ou les deux membres sont infectés par le VIH-2 doivent être réalisées au laboratoire de référence du VIH-2 (Laboratoire de Virologie, Hôpital Bichat, Paris). Il est important de colliger les données du suivi biologique et de la prise en charge dans l'étude de cohorte nationale VIH-2 de l'ANRS. L'AMP proprement dite peut être réalisée dans tout centre pratiquant l'AMP à risque viral VIH.

Demandes d'adoption

L'adoption d'un enfant peut être envisagée lorsque les recours en AMP sont épuisés, ou bien par choix. L'agrément d'adoption ne doit pas être refusé au seul motif d'une infection par le VIH. Il n'y a d'ailleurs pas d'obligation à révéler son statut séropositif lors d'une demande d'agrément et il n'est en aucun cas mentionné sur le certificat médical d'aptitude. Il faut se renseigner sur les démarches auprès du Conseil Général. Seuls les conjoints mariés peuvent adopter en tant que couple ; en cas d'adoption par un célibataire, l'adopté n'aura de lien qu'à l'égard du seul parent adoptant.

Place de la procréation naturelle

La place de la procréation naturelle est amenée à évoluer du fait des progrès des traitements antirétroviraux et des données actuelles sur les risques de transmission. En pratique, la situation diffère selon que le couple utilise systématiquement ou non les préservatifs et selon le membre du couple qui est infecté par le VIH.

Lorsque la femme est infectée par le VIH

La procréation naturelle est l'option de choix, en l'absence d'infertilité, par la méthode dite d'«auto-insémination», qui permet d'éviter tout risque de transmission virale de la femme à l'homme.

Description de l'auto-insémination

La technique consiste à récupérer le sperme soit dans le préservatif masculin ou féminin (sans spermicide) après un rapport protégé, soit dans un réceptacle (par exemple un verre). Le recueil dans le préservatif masculin pourrait être moins efficace en raison de la présence de spermicides dans certains préservatifs lubrifiés, laquelle est signalée par les fabricants disposant de la NF (à vérifier auprès du pharmacien) mais aussi en raison de l'adhésion du sperme aux parois du préservatif.

Le sperme doit être prélevé dans une seringue de 10 à 20 ml et déposé au fond du vagin.

Il faut expliquer au couple les bases de la physiologie du cycle menstruel afin qu'il sache à quel moment pratiquer ces auto-inséminations, voire établir une courbe ménothermique pour guider la réalisation de l'insémination dans les 2 ou 3 jours qui précèdent la montée thermique. La courbe de température peut être remplacée par des bandelettes urinaires détectant l'ovulation (problèmes de coût). Pour certains, l'étude de la compatibilité sperme – glaire cervicale, examen très simple réalisé après l'auto-insémination peut renseigner d'une part sur la compatibilité et renseigner sur l'efficacité de l'auto-insémination. En cas de cycles très irréguliers, un monitoring échographique de la croissance folliculaire peut être utile pour cibler la date de l'ovulation.

Il faudra tenir compte de l'âge et des antécédents de la patiente. Pour une femme jeune (< 35 ans), un délai d'un an semble raisonnable pour envisager un bilan de stérilité en cas d'échec des auto-inséminations. En cas d'antécédents d'infertilité, ou de pathologie pourvoyeuse de stérilité (par exemple maladie connue des trompes), ou lorsque l'âge est plus élevé (> 38 ans), un bilan initial de fertilité est recommandé d'emblée.

Cas où les deux partenaires sont infectés par le VIH

Lorsque les deux membres du couple sont infectés par le VIH, la procréation naturelle expose à un risque éventuel de surcontamination. Ce risque, mal défini mais marginal selon les données disponibles, concernerait des couples dont l'un des membres a une répllication virale forte avec des souches virales résistantes. La procréation naturelle est une option satisfaisante pour les couples dont les 2 prennent un traitement antirétroviral au long cours avec chacun une charge virale plasmatique indétectable (IIB).

Au cas où l'AMP est nécessaire, les conditions de prise en charge de ces couples cumulent celles qui existent lorsque seulement l'un des membres du couple est infecté.

Lorsque l'homme est infecté par le VIH et non la femme

La procréation naturelle est devenue en 2010 une alternative envisageable à l'AMP, laquelle demeure la méthode de prévention la plus fiable.

Le principal risque de la procréation naturelle est d'être mis en œuvre par des couples mal informés sans respecter des conditions de sécurité. La procréation naturelle sera réalisée après une évaluation comportant l'analyse des :

- conditions virologiques : traitement antirétroviral au long cours avec bonne observance et charge virale plasmatique indétectable ;
- conditions locales : absence d'infection et d'inflammation ou plaie génitale chez l'homme ou chez la femme (au besoin avec l'aide de prélèvements microbiologiques) ;
- conditions de fertilité : interrogatoire, mise en évidence et repérage de l'ovulation (par l'auto-observation, courbe de température, tests biochimiques, voire échographie), spermogramme/spermocytogramme et spermoculture, explorations chez la femme en cas d'antécédents d'infertilité, d'infection pelvienne, ou d'un âge > 35 ans. Ces explorations seront prescrites par le praticien au cas par cas lors d'une consultation préconceptionnelle (échographie, dosages hormonaux, test post-coïtal, hystérosalpingographie). En cas d'infertilité, une orientation en AMP est nécessaire.

Enfin, il faut s'assurer de la compréhension par le couple de la période d'ovulation dans la perspective d'un rapport unique non protégé (moins exposant que des rapports répétés) et expliquer l'importance d'éviter les irritations des muqueuses (conseiller éventuellement l'emploi d'un gel lubrifiant à base d'eau ne contenant pas de spermicide ; rapports sans brutalité).

Cette préparation à la procréation justifie une séance d'hospitalisation de jour, comportant le bilan, l'éducation thérapeutique, le soutien psychologique.

La recherche du VIH dans un échantillon de sperme pourrait apporter une information supplémentaire pour le couple, en indiquant la réponse au traitement dans le compartiment génital. Même si elle n'a été étudiée que dans le contexte de l'AMP, certains virologues habitués à l'étude du sperme sont prêts à réaliser cet examen chez des hommes ayant une charge virale plasmatique indétectable, afin de les alerter en cas de répllication importante dans le compartiment génital. Lorsque la recherche est négative, il faut toutefois informer les couples du risque que l'excrétion virale peut être intermittente, notamment en cas d'inflammation intercurrente.

La place de la prophylaxie pré- (PrEP) /post-exposition est discutée. Il n'y a pas de consensus général parmi les experts. Il n'y a pas d'étude spécifiquement sur ce sujet, et les données de la littérature sur la PrEP dans d'autres circonstances ne permettent pas de conclure quant à l'intérêt ou non d'une PrEP. En cas de PrEP, il n'y a pas non plus de consensus pour recommander un schéma (molécules : TDF ou TDF/FTC ou multithérapie),

ni pour proposer un traitement bref à chaque tentative, ou en continu jusqu'à la survenue d'une grossesse.

Dans tous les cas, un suivi des sérologies chez la femme est conseillé qu'il y ait succès ou échec des tentatives.

Le recours aux rapports non protégés ne doit en aucun cas être le résultat d'un découragement dû aux difficultés pour accéder à l'AMP. Surtout, il est à déconseiller aux couples qui ont été récusés en AMP en raison d'une chance de grossesse évaluée comme trop faible, notamment du fait d'une insuffisance ovarienne. Ces couples prendraient alors un risque inutile. Au total, face au projet d'enfant, le praticien expose au couple l'état des connaissances et les différentes possibilités qui lui sont offertes par la médecine. La décision de ne pas avoir recours à l'AMP incombe au couple et en particulier au partenaire séronégatif une fois informé des risques encourus.

L'ensemble de ces informations doit s'intégrer à un dialogue approfondi sur la sexualité, la prévention et la procréation dans le contexte de la séropositivité.

Cet accompagnement requiert le consentement à la fois du couple et du médecin et ne peut s'envisager qu'au cas par cas et en face à face. Cette discussion autour de la gradation du risque dans ces conditions ne doit pas aller à l'encontre des campagnes de prévention. Au niveau collectif, le Conseil National du Sida (CNS), dans son avis d'avril 2009, souligne l'intérêt du traitement comme outil de lutte contre l'épidémie de l'infection par le VIH en situant la place du traitement dans la prévention individuelle. Tout en soulignant la difficulté de traduire ces recommandations collectives vers un niveau individuel, il suggère de renforcer la capacité des individus à exercer leur choix en toute liberté. Ceci ne se conçoit que par l'apport de l'information la plus complète au couple désirant devenir parents.

Dépistage du VIH et procréation dans la population générale

Le dépistage du VIH, chez les deux membres du couple, doit être encouragé à toute consultation ayant trait à la procréation : lors d'une grossesse, mais aussi au cours d'une consultation préconceptionnelle, en cas d'infertilité, pour la discussion de la contraception ou lors d'une interruption volontaire de grossesse.

Ce dépistage large s'inscrit dans la démarche des recommandations de la HAS de 2009.

Les gynécologues, obstétriciens et généralistes, doivent être mieux sensibilisés à l'importance de ce dépistage, formés à la manière de le proposer pour en favoriser l'acceptation, et doivent savoir donner des informations et conseils élémentaires lors de la remise du résultat, que celui-ci soit positif ou négatif. Le dépistage des hépatites virales VHB et VHC et des infections sexuellement transmissibles doit être encouragé de la même manière.

Chez la femme enceinte

Le dépistage de l'infection par le VIH conditionne l'accès aux soins de la femme et la prévention de la TME (AIIb). Aujourd'hui encore, un quart des femmes enceintes infectées découvrent leur séropositivité à l'occasion de leur grossesse (source : Enquête Périnatale française, EPF, de l'ANRS, <http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/>). Cette proportion n'a pas diminué au cours de la dernière décennie. Le recours au dispositif de dépistage reste donc insuffisant chez les femmes en âge de procréer, notamment chez les femmes migrantes.

Le dépistage chez la femme enceinte est régi par la loi n° 93-121, article 48, du 27 juillet 1993 : «A l'occasion du premier examen prénatal, après information sur les risques de contamination, un test de dépistage de l'infection par le VIH est systématiquement proposé à la femme enceinte».

Au vu des aspects éthiques et de santé publique, il existe aujourd'hui un large consensus pour un dépistage du VIH systématique mais volontaire chez les femmes enceintes.

En effet, la prise en charge de l'infection par le VIH, tant chez la mère que chez l'enfant, nécessite une adhésion et une participation active de la mère. Par ailleurs, une enquête nationale Ministère de la Santé/Inserm U149 (<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat03/sommaire.htm>) confirme que le dépistage en cours de grossesse est très rarement refusé par les femmes (1,5 % de refus en métropole, 0,5 % dans les DOM). Enfin, le refus du test est exceptionnellement retrouvé parmi les mères d'enfants infectés.

Lorsqu'une femme enceinte refuse le dépistage VIH, le dialogue est utile pour comprendre les motifs de sa réticence et lui apporter une information claire sur les intérêts du dépistage afin de tenter de la convaincre. Si elle maintient son refus, il est important de lui proposer à nouveau le dépistage plus tard dans la grossesse et à l'accouchement.

Afin de détecter les séroconversions en cours de la grossesse, il est recommandé, conformément à l'avis du CNS, de proposer un nouveau test au 6^e mois (en même temps que le dépistage obligatoire de l'hépatite B), aux femmes exposées à un risque accru :

- partenaire ou le conjoint infecté par le VIH ;
- partenaire ou le conjoint n'ayant pas effectué de test de dépistage ;
- partenaires multiples ;

Cette recommandation est trop peu suivie en pratique et doit être mieux diffusée.

Chez les futurs pères et partenaire de la femme enceinte

Le dépistage du VIH doit être proposé au conjoint ou partenaire d'une femme enceinte. En effet, en cas d'infection méconnue, une séroconversion peut survenir pendant la grossesse, entraînant un risque très élevé de transmission du virus à l'enfant [11]. Si le futur père n'est pas présent à la consultation prénatale, cette proposition doit passer par la femme enceinte. Le test fait partie de l'examen du 4^e mois du futur père, prévu par l'Assurance Maladie dans le cadre du suivi de grossesse. Le gynécologue-obstétricien et la sage-femme, mais aussi le médecin généraliste, ont chacun un rôle important à jouer. Ce dépistage demeure très insuffisant, et il est urgent de le promouvoir auprès des médecins et auprès du public.

Lors de l'accouchement

Chez une femme qui n'a pas bénéficié d'un test en cours de grossesse, notamment en l'absence de suivi prénatal, le dépistage VIH doit être proposé lors de l'accouchement, au moyen d'un test rapide. La femme doit être informée des résultats du test et le test rapide doit être confirmé par un test de dépistage classique sur un 2^e prélèvement, sans retarder la prise en charge urgente.

Autres circonstances de dépistage

Au-delà des recommandations générales de ce Rapport et de la HAS, il faut souligner les situations touchant particulièrement à la grossesse : examen préconceptionnel, interruption volontaire de grossesse (IVG), infertilité. Le dépistage de la syphilis, de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH est obligatoire moins de 6 mois avant toute assistance médicale à la procréation (AMP).

Chez toute femme qui consulte pour IVG, il est recommandé de dépister les principales infections sexuellement transmissibles, dont le VIH. L'IVG est souvent liée à une prise de risque et doit être une occasion pour informer sur l'infection par le VIH, ses modes de transmission, la prévention et la contraception. La séropositivité pour le VIH ne doit pas influencer sur la méthode d'interruption de grossesse. L'infection par le VIH n'est pas un motif d'interruption médicale de grossesse, sauf situations particulières où la vie de la femme est en danger ou lorsqu'il n'est pas possible de réaliser une prévention efficace de la transmission mère-enfant. Il n'existe actuellement aucune donnée sur une éventuelle interaction entre les antirétroviraux et la mifépristone et le misoprostol, ainsi les doses recommandées pour ces produits dans le cadre de l'avortement médicamenteux sont les mêmes que chez les femmes séronégatives.

Grossesse

Chez une femme infectée par le VIH sans indication thérapeutique pour elle-même, le traitement antirétroviral est toujours nécessaire pour la prévention de la transmission mère-enfant (TME). Lorsqu'un traitement est nécessaire pour sa propre santé, il doit obéir aux mêmes règles que celles définies en dehors de la grossesse.

Actuellement en France, les femmes enceintes sont traitées uniquement pour la prévention de la TME dans presque la moitié des cas (cette proportion est amenée à diminuer du fait des indications plus larges à initier un traitement au long cours). L'objectif est de prévenir le mieux possible la TME, tout en limitant les risques de résistance et de toxicité pour la mère et pour l'enfant. Depuis plusieurs années, un large consensus est établi pour utiliser les multithérapies dans cette indication, quel que soit l'état immuno-virologique de la femme. Cette attitude est justifiée par les données montrant d'une part que la charge virale plasmatique maternelle est le paramètre le plus significativement lié au risque de TME, et d'autre part que l'obtention d'un taux indétectable au dernier trimestre et à l'accouchement est un moyen efficace de prévention de la TME [12, 13].

Toutefois, le choix des molécules antirétrovirales et le choix du moment de leur introduction durant la grossesse sont pas simples, car la plupart des données disponibles sont issues d'études d'observation et manquent soit de puissance soit de recul pour conclure quant au bénéfice/risque du traitement.

Ces choix s'intègrent dans une stratégie de prévention pendant la grossesse et la période périnatale, qui doit tenir compte des aspects virologiques et obstétricaux, et repose sur l'adhésion de la femme. Il s'agit de grossesses à risque, dont le suivi doit être cohérent et individualisé, confié pour cela à des équipes spécialisées. Le choix du traitement médical préventif, du mode d'accouchement et du traitement prophylactique du nouveau-né relèvent d'une concertation multidisciplinaire entre l'équipe obstétricale, le référent VIH et le pédiatre. Dans le cas d'une co-infection par les virus des hépatites, il conviendra d'associer l'hépatologue.

Données récentes

Données épidémiologiques françaises

Le nombre d'inclusions dans l'Enquête Périnatale Française (EPF), cohorte prospective promue par l'ANRS (<http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/index.htm>), est de plus de 1000 par an depuis 2000 et, en estimant qu'elle rassemble près de 70 % des accouchements de femmes infectées par le VIH, il y aurait environ 1500 accouchements par an. Cela correspond à une séroprévalence en France de l'ordre de 2 p 1000 chez les femmes qui accouchent. Dans l'EPF, un tiers des naissances enregistrées surviennent chez des femmes qui ont déjà accouché une fois ou plus depuis qu'elles connaissent leur séropositivité VIH. La plupart des femmes ont été contaminées par voie hétérosexuelle, et les deux tiers sont originaires d'Afrique subsaharienne.

Prévention de la transmission mère-enfant

Grâce notamment aux traitements antirétroviraux, la TME du VIH-1 en France est de l'ordre de 1-2 % (contre 15-20 % en l'absence de traitement). Cela représente une quinzaine d'enfants infectés par an. A ceux-ci s'ajoutent plusieurs cas qui surviennent alors que la mère n'a pas eu de dépistage VIH ou en cas de séroconversion pendant la grossesse.

Les échecs de la prévention sont en premier lieu liés à des échecs de prise en charge. L'accès aux soins, notamment au suivi prénatal précoce et régulier, peut encore être problématique notamment pour les femmes étrangères en situation irrégulière [14] et dans les départements français d'Amérique (DFA). L'absence totale de traitement prophylactique est un problème sérieux, mais heureusement peu fréquent. Dans l'EPF, 2 % des femmes ne reçoivent aucun traitement pendant la grossesse; il s'agit principalement de refus de traitement.

Chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse, il persiste des cas résiduels de transmission. Ces cas, qui sont de l'ordre de 1 % ont été récemment analysés dans l'EPF [12, 13], ce qui met en évidence les facteurs de risque suivants :

- complications obstétricales, notamment un accouchement prématuré ; pour les naissances avant 33 semaines d'aménorrhée, le taux de TME est 6,8 %, versus 1,2 % pour les enfants nés à terme ou modérément prématurés ;
- prise en charge tardive, au 3^e trimestre de la grossesse, voire au moment de l'accouchement ;
- début de traitement tardif : la durée moyenne du traitement pendant la grossesse est plus courte chez les mères ayant transmis le virus à leur enfant que chez celles qui ne l'ont pas transmis (10,5 semaines versus 16 semaines). Ces données montrent l'importance du contrôle de la charge virale, non seulement à l'accouchement, mais également au cours du 3^e trimestre ;
- défauts d'observance : un niveau d'ARN VIH-1 plasmatique > 10000 copies/mL à l'accouchement, indépendamment du type de traitement, concerne 9 % des femmes de l'EPF mais est associé à 50 % des cas de transmission.

En termes d'efficacité de la prévention de la transmission mère-enfant (PTME), le contrôle de la charge virale plasmatique est déterminant (IIa). Chez les femmes recevant un traitement antirétroviral, le taux de TME dans l'EPF est de 0,6 % pour une charge virale VIH-1 à l'accouchement < 1000 copies/mL (0,3 % lorsqu'il est < 50 copies/mL), 1,5 % lorsqu'elle est de 1000 à 10 000, et 7,3 % lorsqu'elle dépasse 10000 copies/mL. Néanmoins, il n'existe pas de seuil en dessous duquel le risque est nul. Le type de traitement (nombre et classes des molécules) ne paraît pas influencer cette efficacité, du moment que l'objectif virologique est atteint. Ces données sont issues de larges cohortes, notamment l'EPF. Des essais thérapeutiques comparant différents types de HAART ont lieu en Afrique et en Asie, un seul étant terminé au Botswana [15], les autres étant en cours. Les données des cohortes prospectives observationnelles ne montrent pas de différence d'efficacité entre les monothérapies, bithérapies d'INTI, trithérapies avec IP ou avec INNTI, en ajustant sur la charge virale à l'accouchement [12, 16]. La monothérapie de lopinavir/R fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé français (Primeva, ANRS 135) ; il s'agit d'un essai de phase 2, destiné à prouver l'efficacité sur la charge virale et à comparer les toxicités, mais qui n'a pas la puissance pour étudier l'efficacité sur la TME.

Quant à la probabilité d'obtenir une charge virale indétectable au 3^e trimestre, elle dépend de plusieurs facteurs, qui ne sont pas spécifiques à la grossesse : la charge virale initiale, le moment d'introduction du traitement, son activité antivirale au vu des résistances, la pharmacocinétique, et surtout l'observance.

- Lorsque la charge virale initiale est élevée, il faut plus de temps pour obtenir l'indétectabilité que lorsque la charge virale est faible, ce qui a un impact réel sur le risque de transmission [12, 13].
- L'étude cas-témoin de l'EPF [13] suggère que la durée du contrôle virologique pendant la grossesse est associée à une moindre transmission résiduelle mais que la date de début de traitement et la charge virale initiale n'expliquent pas la totalité des échecs de prévention survenant malgré une charge virale basse à l'accouchement. Dans certains cas, la diminution de la charge virale est plus lente, ce qui fait évoquer un sous-dosage, une résistance aux ARV, ou un défaut d'observance.
- Les femmes traitées avant la conception sans interruption jusqu'à l'accouchement ont les taux de transmission les plus faibles : 0 et 0,1 % respectivement dans deux études récentes [12, 17].
- Dans l'EPF (données 2007), 90 % des femmes ont à l'accouchement une charge virale < 400 c/mL ; 74 % ont une charge virale < 50 c/mL. Les résultats sont meilleurs que ceux rapportés par la WITS aux Etats-Unis [18] où 32 % des femmes avaient un ARN VIH-1 détectable à l'accouchement. La différence pourrait s'expliquer par une meilleure observance en France.
- L'objectif d'une charge virale indétectable est important d'un point de vue pragmatique. Il faut toutefois noter qu'il n'existe pas de seuil en dessous duquel le risque de transmission est nul, ni d'augmentation significative du taux de transmission entre les femmes ayant à l'accouchement une charge virale < 50 copies/mL et celles qui ont une charge virale < 400 copies/mL.

Tolérance des antirétroviraux pendant la grossesse

Les données cliniques pour chaque molécule sont plus issues d'études de cohortes et de registres que d'essais thérapeutiques. Les données de toxicologie préclinique, et même les études animales, sont souvent difficiles à transposer à l'utilisation clinique. La mise en évidence d'effets indésirables ne signifie donc pas toujours qu'il faut renoncer à l'utilisation d'un produit. Les données sont réactualisées périodiquement sur le site américain HIVinfo (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Peri_Tables.pdf).

En termes de sécurité, les données sont hétérogènes

Les données précliniques (toxicologie, mutagénicité et toxicité reproductive) sont utilisées par la FDA américaine pour classer les médicaments pour leur utilisation pendant la grossesse (A, B, C, D, X) (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Peri_Tables.pdf). Aucun antirétroviral n'est classé A, sans danger. Le seul qui est classé D (risque tératogène avéré) est l'éfavirenz, en raison de la survenue de microcéphalies et microphthalmies chez le singe. Tous les autres sont classés B (présupposés peu toxiques) ou C (possible toxicité mais non confirmée), ce qui signifie que les données sont insuffisantes pour conclure.

Le passage transplacentaire humain est connu pour les antirétroviraux plus anciens, les études ayant été menées dans le modèle du placenta perfusé *ex vivo* et/ou dans le sang de cordon à la naissance. Tous les INTI et INNTI traversent bien le placenta. L'enfuvirtide est le seul antirétroviral qui ne traverse pas la barrière placentaire. Les IP ont dans l'ensemble un passage placentaire assez faible dans les conditions physiologiques, atteignant dans le sang fœtal, pour les IP potentialisés par ritonavir (lopinavir, indinavir, atazanavir), de l'ordre de 15-20 % des concentrations maternelles, avec des variations inter-individuelles. Le saquinavir ne passe pratiquement pas, mais il n'y a pas d'étude du passage lorsqu'il est potentialisé par ritonavir. Il n'y a pas de données de passage placentaire pour les IP plus récentes (darunavir, fosamprenavir, tipranavir).

Des données expérimentales de toxicité ont été obtenues après la mise sur le marché pour les molécules les plus anciennes, zidovudine et lamivudine. Depuis les recommandations de 2008, de nombreuses données cliniques et surtout expérimentales confirment la toxicité mitochondriale des INTI.

Données des résumés des caractéristiques produits (RCP)

Le seul antirétroviral à disposer d'une AMM chez la femme enceinte est la zidovudine. Le seul qui fait l'objet d'une contre-indication claire est l'éfavirenz. Pour tous les autres antirétroviraux, les AMM (avec leurs notices de RCP) déconseillent leur utilisation chez la femme enceinte sauf en cas de nécessité, ce qui reflète le manque de recul existant. Les prescripteurs et patientes doivent savoir que les notices de RCP ne permettent pas de choisir entre les antirétroviraux.

Toxicité chez la mère

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)

Les manifestations de toxicité mitochondriale sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse [19]. Des cas d'acidose lactique avec une stéatose et/ou une pancréatite ont été décrits chez des femmes enceintes traitées par la stavudine, associée à la lamivudine ou surtout la didanosine, association désormais contre-indiquée. Les effets indésirables de la zidovudine sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment anémie et neutropénie. Les données disponibles concernant l'abacavir ne suggèrent pas de majoration du risque d'hypersensibilité pendant la grossesse. Les données de tolérance de l'emtricitabine en cours de grossesse sont limitées, mais la bonne tolérance de la lamivudine, proche de cette molécule, est rassurante. La tolérance du ténofovir au cours de la grossesse reste encore à évaluer, notamment au plan rénal.

Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)

La nevirapine comporte des risques de toxidermie et d'hépatotoxicité, plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. Des cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë survenant lors de l'introduction du traitement (hors monodose) pendant la grossesse ont été rapportés, en Europe et la font donc déconseiller en France. Les données issues de

pays du sud, où les traitements à base de nevirapine sont largement instaurés chez des femmes enceintes sont plus rassurantes (Ib). Si ce traitement est en cours et bien toléré au début de la grossesse, il peut être poursuivi sous couvert d'une surveillance attentive.

Inhibiteurs de protéase (IP)

La grossesse est un facteur de risque d'intolérance au glucose ou de diabète, lequel pourrait être accentué par les IP, bien que les résultats des études de cohortes divergent [14]. La toxicité hépatique, qui est la plus difficile à gérer pendant la grossesse, peut survenir avec pratiquement tous les antirétroviraux, y compris le ritonavir [20].

Prématurité et multithérapie

Une relation entre traitement par HAART et augmentation du taux d'accouchement prématuré a été retrouvée dans plusieurs cohortes, mais reste controversée [21]. Il n'y a pas d'hypothèse physiopathologique solide en faveur d'un lien de causalité. En pratique, le taux d'accouchement prématuré dans l'EPF a fortement augmenté au cours des 15 dernières années pour atteindre 16 % actuellement (le taux est de l'ordre de 7,5 % dans la population générale en France). Cependant, il s'agit essentiellement de prématurité modérée, sans risque grave pour l'enfant, et qui n'entraîne pas de risque accru de transmission du VIH.

Toxicité chez l'enfant

Depuis le dernier rapport, de nouvelles données sont disponibles :

Des cas de cytopathies mitochondriales ont été décrits aux Etats-Unis [22], confirmant les données initialement rapportées en France, puis dans d'autres pays européens. Il est impossible d'estimer l'incidence de la toxicité mitochondriale chez l'enfant exposé aux antirétroviraux car le diagnostic, invasif et complexe, n'est pas disponible en routine.

Etudes sur les cancers de l'enfant. Dans une grande étude française [23], le taux de cancers chez les enfants exposés aux antirétroviraux et non-infectés par le VIH n'était pas augmenté par rapport au taux attendu. Il a été noté toutefois une incidence anormalement élevée de tumeurs cérébrales chez les enfants exposés à la didanosine en période périnatale.

Des études de phase II ont été réalisées avec le ténofovir [24], principalement avec traitement ponctuel au moment de l'accouchement [25] qui suggèrent une bonne tolérance. L'utilisation du ténofovir au long cours est croissante en pratique clinique, sans qu'on ait rapporté d'alerte en termes de tolérance chez le fœtus. Toutefois, il n'a pas encore été mené d'exploration des enfants exposés pour étudier la tolérance osseuse et rénale, et il n'existe aucun suivi à moyen-long terme de ces enfants.

Les données de tolérance concernant les IP récemment disponibles (atazanavir, tipranavir, darunavir) sont insuffisantes, alors que des données s'accumulent pour les IP plus anciennes [26, 27]. En cas de traitement par atazanavir, il existe un risque d'hyperbilirubinémie chez le nouveau-né.

Les études de registres (http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf) ne montrent aucune augmentation du risque malformatif après exposition aux antirétroviraux, y compris au premier trimestre, malgré des tests de tératogénicité positifs chez l'animal pour l'abacavir, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine. Les données cliniques ne mettent pas en évidence non plus d'augmentation du taux de malformations avec l'éfavirenz [28]. Toutefois, ces études ne permettent pas de conclure, car elles comportent des biais de recrutement et manquent de puissance. La cohorte EPF ne trouve aucun risque accru de retard de croissance intra-utérin chez les enfants exposés aux antirétroviraux [29]. L'éventualité d'un rôle des traitements périnataux dans la survenue de troubles du développement neurologique chez l'enfant reste difficile à étudier [30].

Rappel des données de toxicité des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)

L'anémie est fréquente, ainsi que la neutropénie, après exposition à des traitements comportant la zidovudine. Elle est en règle réversible à l'arrêt de la prophylaxie, mais une inhibition persistante de l'hématopoïèse (polynucléaires, lymphocytes, plaquettes) a été bien documentée (Ib), faisant évoquer une atteinte de la cellule souche hématopoïétique.

La toxicité de certains INTI avec l'ADN mitochondrial est bien étudiée. L'hyperlactatémie est fréquente, isolée ou associée à une élévation des LDH, CPK, transaminases et/ou lipase. Dans la cohorte française, 0,3 à 1 % des enfants exposés à la zidovudine ou à l'association zidovudine+ lamivudine présente une symptomatologie clinique neurologique, biologique, radiologique compatible avec une dysfonction mitochondriale persistante. L'essentiel de la symptomatologie consiste en hypertension, retard cognitif, convulsions, et troubles du comportement.

Une autre préoccupation, quant à l'utilisation des INTI concerne leur possible génotoxicité puisque tous ont, à des degrés divers, des interactions avec l'ADN humain.

Pharmacologie des antiretroviraux chez la femme enceinte

La grossesse influence la pharmacologie de la classe des IP. Une diminution significative des concentrations plasmatiques a été mise en évidence au 3^e trimestre pour indinavir, nelfinavir et lopinavir/r (voir chapitre Pharmacologie).

Résistance aux antirétroviraux

De nombreuses données issues des pays en développement montrent qu'une prévention par névirapine en monodose à l'accouchement entraîne fréquemment la sélection de virus résistants, ce qui peut compromettre l'avenir thérapeutique de la mère, et celui de l'enfant s'il est infecté. L'utilisation d'une bithérapie par zidovudine et lamivudine entraîne un risque de résistance à la lamivudine en cas de non-contrôle de la charge virale. La monothérapie par zidovudine, utilisée brièvement pour la prophylaxie de la TME, entraîne plus exceptionnellement des résistances. Les stratégies de mono et bithérapie ne sont plus recommandées sauf situation exceptionnelle. La meilleure prévention du phénomène de résistance est d'assurer une réduction maximale de la charge virale par une multithérapie puissante chez la mère.

Recommandations 2010 pour la prévention de la transmission mère-enfant

Parmi les femmes enceintes infectées par le VIH, environ un tiers reçoivent un traitement pendant la grossesse uniquement à visée de prévention de la TME, mais l'extension des indications à traiter chez les adultes ayant des taux de CD4 > 350/mm³ devrait réduire cette proportion.

Il est possible d'envisager plusieurs stratégies. Le concept fondamental est le suivant : lorsque la femme obtient une charge virale indétectable au long cours pendant la grossesse, il suffit d'y associer des mesures prophylactiques simples à l'accouchement et chez le nouveau-né ; en revanche, lorsque la réplication virale est peu ou mal contrôlée pendant la grossesse, il y a une nécessité de renforcer la prophylaxie à l'accouchement et chez le nouveau-né.

Le suivi pluridisciplinaire doit être souligné. En effet, pour des raisons diverses (éloignement des patientes des grands centres hospitaliers, restructurations dans les hôpitaux) une proportion élevée de femmes porteuses du VIH accouche dans des maternités ne disposant pas d'un service de médecine prescrivant des antirétroviraux ou d'un service de pédiatrie pouvant suivre le nouveau-né.

La patiente doit avoir, au cours de sa grossesse, un contact direct en consultation avec un médecin spécialiste du VIH et avec un obstétricien référent, ainsi dans la mesure du possible qu'avec le pédiatre qui suivra l'enfant, et en fonction des besoins une sage-femme, psychologue et assistante sociale. Le prescripteur doit être particulièrement vigilant quant à la prise en charge financière du suivi et des médicaments.

Toute femme enceinte infectée par le VIH doit bénéficier d'un accompagnement thérapeutique, comprenant entre autres la possibilité d'accéder à une (ou plusieurs séances) d'hospitalisation de jour.

Il doit y avoir au cours de la grossesse un contact direct et régulier entre le médecin du VIH, l'obstétricien et le pédiatre, et au besoin le virologue et/ou le pharmacologue, lors d'un staff pluridisciplinaire, ou à défaut par écrit.

Le traitement antirétroviral

Le traitement relève d'une décision collaborative, pluridisciplinaire, qui ne doit pas être prise dans l'urgence, sauf en cas de diagnostic très tardif.

Toute femme nécessitant un traitement pour sa propre santé doit bénéficier d'une multithérapie optimale. Il convient de privilégier autant que possible les traitements pour lesquels il existe de solides données dans le contexte de la grossesse. Cela implique de ne pas transposer sans réserve à la femme enceinte les évolutions des pratiques de prescription chez la femme non enceinte. Les délais entre l'arrivée de nouvelles molécules et leur étude pendant la grossesse incitent obligatoirement à la prudence dans leur prescription chez la femme enceinte, comme c'est le cas pour d'autres types de médicaments. Des efforts de pharmacovigilance et de recherche doivent être poursuivis pour élargir les options validées.

La patiente doit être impliquée dans les décisions et recevoir une information claire et individualisée sur la nécessité du traitement, son efficacité préventive, mais aussi sur les incertitudes concernant sa toxicité potentielle. Elle doit être informée des modalités du suivi, du traitement de l'enfant et des raisons de la contre-indication de l'allaitement au sein.

L'importance de l'observance en cours de grossesse doit être abordée systématiquement, y compris si la femme est déjà traitée. Il faut prendre en compte ses difficultés éventuelles, sociales et administratives, psychologiques ou psychiatriques, sa compréhension et son adhésion à la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, il faut encourager les femmes qui n'ont pas révélé leur séropositivité VIH à leur partenaire de le faire, et les accompagner dans cette démarche. Outre le risque de transmission virale dans le couple, le secret pose parfois des problèmes sérieux pour la prise en charge de l'enfant et son équilibre psychique. Il faut rappeler que la loi du 4 mars 2002 renforce la notion d'autorité parentale partagée, donc le droit du père autant que celui de la mère de connaître et de consentir aux traitements et aux soins apportés à l'enfant, dès lors qu'il a été reconnu.

Quelles molécules choisir ? (voir tableau 1)

Le choix thérapeutique se portera habituellement sur une trithérapie comportant 2 INTI et 1 IP.

Les 2 INTI recommandés de première intention sont la zidovudine et la lamivudine. Bien que les données concernant le ténofovir pendant la grossesse soient encore insuffisantes pour le recommander de première intention, son utilisation est possible. L'initiation de l'abacavir est également une alternative possible, après recherche de l'allèle HLA B*57. L'association de 3 INTI n'est pas recommandée pour des raisons d'efficacité et du risque additif de toxicité mitochondriale. Enfin, les experts estiment qu'il n'est pas nécessaire de rajouter de la zidovudine au traitement antirétroviral (hormis la perfusion à l'accouchement), si celui-ci est efficace au plan virologique et bien toléré (NPIIb). Le choix de l'IP repose habituellement sur des molécules pour lesquelles on dispose de données cliniques : lopinavir/r, saquinavir/r, indinavir/r. Le nelfinavir n'est plus utilisé. On ne dispose pas de données suffisantes sur les IP plus récentes : atazanavir/r, fosamprenavir/r, tipranavir/r et darunavir/r. Toutefois, les experts estiment que ces molécules peuvent être prescrites chez une femme enceinte, du fait des données de tolérance chez l'adulte.

L'initiation d'une trithérapie incluant un INNTI n'est pas recommandée si d'autres choix sont possibles. L'utilisation, dans ces conditions, de la nevirapine comporte un risque de toxicité hépatique et/ou cutanée. L'éfavirenz reste contre-indiqué au 1^{er} trimestre de grossesse pour son risque tératogène. Son utilisation à partir du 2^e trimestre sera étudiée prochainement en Afrique.

Les principales situations thérapeutiques

La femme est déjà sous traitement

Le traitement est nécessaire pour la santé de la femme. Lorsque le traitement est efficace (charge virale plasmatique < 50 copies/mL) et bien toléré, il n'y a pas lieu de l'interrompre même transitoirement. Le traitement sera modifié autant que possible s'il comporte des molécules déconseillées pendant la grossesse : l'éfavirenz sera remplacé par un IP/r. Le ténofovir pourra être remplacé par la zidovudine ou poursuivi. Lorsque le traitement

est inefficace, il doit être adapté au génotype de résistance, au besoin en utilisant des molécules habituellement non utilisées pendant la grossesse.

La femme ne reçoit pas de traitement antirétroviral

Il s'agit d'une femme découvrant sa séropositivité VIH à l'occasion de la grossesse, d'une femme séropositive connue mais non suivie, ou d'une femme suivie mais sans traitement.

Si la femme a besoin de traitement pour elle-même (symptômes cliniques ou diminution du taux de CD4), le traitement antirétroviral est débuté dès que possible. Si la femme n'a pas besoin de traitement pour elle-même, le traitement préventif de TME sera débuté au cours du 2^e trimestre afin d'obtenir une charge virale indétectable dans le 3^e trimestre et avant l'accouchement. Au vu des données montrant que le risque de TME augmente lorsque la durée de traitement est courte, notamment en cas d'accouchement prématuré, et lorsque la charge virale maternelle est contrôlée tardivement, le groupe d'experts renforce la recommandation de 2008 de commencer le traitement dès le début du 2^e trimestre (à partir de 14 SA) :

- en présence d'un facteur de risque d'accouchement prématuré, notamment antécédent de prématurité, grossesse gémellaire, toxicomanie, conisation du col ;
- si la charge virale maternelle est élevée (de l'ordre de 100 000 copies/mL ou plus).

Lorsque la charge virale est moins élevée, et en l'absence de risque d'accouchement prématuré, il est recommandé soit de débiter précocement le traitement à partir de 14 SA, ce qui permet d'alléger la prophylaxie périnatale, soit de différer le traitement pendant la grossesse jusqu'à 26 SA en l'absence de risque de prématurité ; il faut tenir compte alors du fait qu'il sera plus difficile d'atteindre une charge virale indétectable avant l'accouchement, ce qui impose un volet solide de prophylaxie par zidovudine à l'accouchement et chez le nouveau-né. Il n'y a pas de données permettant d'affirmer les bénéfices/risques respectifs de ces approches, pour le fœtus et pour la femme elle-même.

Le choix du traitement

Il s'agit habituellement d'une trithérapie de 2 INTI et 1 IP/r (cf. *supra*). Dans le cas particulier d'une femme ayant une charge virale initiale très faible permettant d'atteindre facilement une charge virale indétectable, il n'y a pas de consensus entre les experts. Les données de l'EPF montrent que le meilleur facteur prédictif de non-transmission est l'indétectabilité de la charge virale, indépendamment du traitement prescrit [12, 13]. Certains considèrent qu'il est licite de limiter l'exposition médicamenteuse en proposant une monothérapie de zidovudine. Cela ne peut s'envisager aujourd'hui que dans des cas exceptionnels (en pratique de l'ordre de 1 % des grossesses dans l'EPF), en ayant vérifié qu'il s'agit d'un sous-type VIH-1 bien identifié par la technique utilisée, et en l'absence de tout déficit immunitaire ou facteur de risque obstétrical, après discussion multidisciplinaire comportant un virologue.

Les résultats de l'essai thérapeutique randomisé (ANRS 135 Primeva) évaluant la monothérapie de lopinavir/r pendant la grossesse sont attendus en 2011.

Dans le cas d'une prise en charge tardive, qu'il s'agisse d'une femme mal suivie, dépistée tardivement, non-traitée, ou non-observante en situation d'échec thérapeutique, la situation est à haut risque et nécessite la mise en route rapide d'une prophylaxie dont le degré d'urgence dépend du moment de la prise en charge :

- *au 3^e trimestre*, un traitement sera mis en route sans retard après test de confirmation et information de la femme. Le suivi doit être rapproché, ce d'autant qu'il s'agit souvent d'un contexte de précarité sociale et/ou psychologique. L'hospitalisation classique ou à domicile est envisageable.
- *à l'approche du terme*, le traitement peut être débuté rapidement après le dépistage en informant la patiente, sans attendre les résultats du test de confirmation et du bilan immuno-virologique. Une trithérapie associant deux INTI (zidovudine et lamivudine) et un IP/r (lopinavir/r) est recommandée. L'utilisation de l'enfuvirtide, voire du raltegravir, peuvent se discuter au cas par cas, au vu de l'intensité et la rapidité de l'effet virologique attendu. Une césarienne programmée est conseillée à 38 SA, ou dès que possible lorsque la grossesse est plus avancée, car le délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant.

– pendant le travail (à terme ou lors d'un accouchement prématuré), le dépistage peut être réalisé par un test VIH rapide, y compris en salle d'accouchement. La perfusion de zidovudine doit être associée à l'administration de névirapine en monodose chez la mère. Cette option de prévention de la transmission mère-enfant, validée dans des pays en développement, est réservée en France aux situations où la prévention n'a pu être réalisée. Pour éviter le risque de résistances, il est important de prescrire chez la femme une multithérapie pendant au moins 2 semaines en post-partum, même en l'absence d'indication thérapeutique au long cours.

Dans tous les cas où le traitement est débuté trop tardivement pour obtenir un contrôle virologique, un traitement post-exposition intensifié est recommandé chez l'enfant (voir paragraphe prise en charge du nouveau-né).

Dans le cas d'une infection par le VIH-2

La charge virale est spontanément basse, mais d'interprétation plus délicate que pour le VIH-1. Les cas de transmission mère-enfant sont rares. Dans la cohorte EPF, le taux de TME, est faible (2/367, soit 0,6 %, IC 95 % : 0,07 %-2,2 %) [31]. Il n'y a pas de consensus sur le traitement de prévention de la transmission mère-enfant du VIH-2, lorsque la mère ne présente pas d'indication thérapeutique pour elle-même. Néanmoins, compte tenu du risque de transmission résiduel, les experts recommandent de mettre en place une prophylaxie (par la zidovudine en monothérapie, pour certains) sans césarienne programmée systématique, associée à une perfusion de zidovudine pendant le travail, et à un traitement de l'enfant par zidovudine pendant 4 semaines. En effet, l'expérience bien supérieure concernant le VIH-1 démontre, d'une part qu'il n'existe pas de seuil de charge virale maternelle en dessous duquel le risque de TME devient nul, et d'autre part qu'en cas de charge virale spontanément faible, le taux de transmission est réduit par une prophylaxie par zidovudine. En cas d'indication maternelle, de charge virale VIH-2 détectable avant l'accouchement ou de séroconversion pendant la grossesse, une trithérapie associant deux INTI (zidovudine et lamivudine) et un IP/r (lopinavir/r) est recommandée. Il faut souligner que le VIH-2 est naturellement résistant aux INNTI, et présente une sensibilité moindre que le VIH-1 à certains IP/r (voir chapitre VIH-2). Dans tous les cas, l'allaitement au sein est contre-indiqué.

La prophylaxie des infections opportunistes

Le cotrimoxazole (Bactrim®) doit être utilisé pour la prophylaxie de la pneumocystose (et de la toxoplasmose) chez les femmes enceintes ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ ou à 15 %. Les indications des autres prophylaxies sont exceptionnelles aujourd'hui chez les femmes enceintes, et les médicaments seront discutés au cas par cas.

Situations particulières

En cas de primo-infection au cours de la grossesse, le risque de transmission est très élevé, nécessitant la mise en place rapide d'une trithérapie puissante.

Un traitement préventif de TME atypique doit être envisagé dans des situations exceptionnelles telles que des antécédents de cytopathie mitochondriale ou d'autres toxicités sévères des INTI, ou en présence de multiples mutations de résistance aux INTI, voire aux IP. L'avis d'un expert est indispensable.

En cas de co-infection VIH-VHC, le taux de transmission mère-enfant du VHC était d'environ 14 % (4 % en cas de mono-infection) avant l'ère des trithérapies antirétrovirales. Il semble que le traitement du VIH diminue la transmission du VHC. Néanmoins, l'enfant né d'une mère co-infectée a aujourd'hui plus de risque d'être contaminé par le VHC que par le VIH, et aucun moyen de prévention n'est validé, y compris la césarienne programmée. Une virémie VHC élevée est un facteur de risque de transmission du VHC. Le traitement antiviral de l'infection à VHC est contre-indiqué en cours de grossesse en raison de la toxicité de la ribavirine pour l'enfant.

En cas de co-infection VIH-VHB, le risque de TME est élevé, fonction de la virémie VHB. La prévention par la sérovaccination de l'enfant à la naissance est efficace dans plus de 95 % des cas : Ig anti-VHB IV (30 UI/kg à doubler en cas de présence d'Ag HBe) à J0 et vaccination à J0, M1 et M6. Les indications sont discutées au cas par cas avec l'hépatologue. En cas de traitement avant la grossesse, on recommande la poursuite du ténofovir et/ou la lami-

vudine (ou l'emtricitabine). Si la femme n'est pas traitée et qu'il n'existe pas d'indication à traiter le VHB, l'utilisation de la lamivudine sans ténofovir dans le traitement antirétroviral doit être discutée, en raison du risque de réactivation du VHB chez la mère à l'arrêt du traitement et/ou du risque de résistance du VHB.

Prophylaxie pendant l'accouchement

La perfusion de zidovudine pendant l'accouchement fait partie de la PTME depuis l'étude princeps ACTG076/ANRS024, quel que soit le traitement antirétroviral pendant la grossesse. La posologie est une dose de charge de 2 mg/kg en 1 h, puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/h pendant le travail ou la césarienne jusqu'au clampage du cordon. Le débit peut être accéléré en cas d'urgence.

La nécessité de la perfusion systématique de zidovudine mérite d'être rediscutée à la lumière des données actuelles. Les données de l'EPF confirment que le risque de transmission est diminué par la perfusion de zidovudine lorsque la charge virale maternelle reste élevée à l'accouchement. En revanche, chez les femmes qui ont une charge virale indétectable à l'accouchement, il n'est pas noté de transmission accrue en l'absence de perfusion de zidovudine [12]. D'autre part, des taux de transmission aussi faibles que dans les pays industrialisés sont obtenus sans perfusion de zidovudine dans des pays en développement [15].

Le groupe d'experts suggère, chez des femmes ayant un contrôle virologique optimal, d'envisager de surseoir à la perfusion de zidovudine après une discussion pluridisciplinaire du dossier et en l'absence de complication obstétricale. Cette question nécessitera une évaluation prospective dans les cohortes.

L'indication de la névirapine *intrapartum* se limite aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement (voir ci-dessus).

Dans tous les cas, il faut insister pour que la femme reçoive son traitement antirétroviral oral y compris le jour de l'accouchement, même en cas de césarienne.

Choix du mode d'accouchement

Césarienne

Le rôle protecteur de la césarienne programmée a été parfaitement établi avant l'ère des mutithérapies. Depuis, les données s'accumulent pour confirmer que les échecs de prévention chez des femmes ayant une charge virale contrôlée ne sont pas liés au mode d'accouchement [12, 17]. Il est impossible de définir un seuil à partir duquel la césarienne programmée est bénéfique, ce qui laisse la place ouverte aux interprétations des experts (400 copies/mL en France, 1000 copies/mL aux Etats-Unis) [32].

La césarienne programmée n'est pas conseillée lorsque la charge virale est indétectable à 36 semaines d'aménorrhée. Rappelons que la césarienne expose la mère à des complications, notamment infectieuses. Elle sera bien sûr réalisée en cas d'indication obstétricale.

La césarienne programmée à 38 SA est recommandée lorsque la charge virale maternelle n'est pas contrôlée. A défaut de disposer d'un seuil indiscutable, les experts maintiennent la recommandation d'une césarienne si l'ARN VIH-1 plasmatique est > 400 copies/mL à 36 SA.

Aucun bénéfice de la césarienne n'a été démontré une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. Chez une femme dont la charge virale est mal contrôlée en début de travail ou après une rupture prématurée des membranes, la décision d'une césarienne en urgence semble justifiée si l'accouchement ne paraît pas proche.

Lorsque la mère est réticente à la césarienne programmée, il faut tenter de la convaincre en faisant intervenir divers intervenants appropriés (psychologue, assistant social, pédiatre, médiatrice...). Il faut prévoir d'intensifier son traitement et le traitement prophylactique du bébé en cas de refus plutôt que de risquer une rupture de suivi.

Suivi de la femme pendant la grossesse et le post-partum

La prise en charge doit impliquer toute l'équipe soignante pour réaliser non seulement le suivi clinique, immuno-virologique et obstétrical, mais aussi le soutien à l'observance et le suivi psychologique et social, souvent nécessaire du fait de situations difficiles, voire précaires, notamment chez certaines femmes africaines. Il s'agit d'une grossesse à risques, nécessitant outre le suivi obstétrical mensuel, un suivi rapproché – mensuel – sur le plan

du VIH. Les experts recommandent une consultation pédiatrique anténatale systématique en cours de grossesse pour expliquer à la mère (au couple) le suivi de l'enfant et envisager les questions sur la confidentialité.

Suivi obstétrical

Les points particuliers à souligner sont :

- la prévention de l'accouchement prématuré ;
- la détection et le traitement des IST associées et des vaginoses bactériennes ;
- les indications éventuelles d'une amniocentèse doivent être discutées avec la femme ou le couple au vu du risque potentiel. Des données récentes suggèrent que le risque de TME lors d'une amniocentèse est faible lorsque la femme est traitée par antirétroviraux [33]. En pratique, le dépistage de la trisomie 21 doit être discuté comme chez toute femme enceinte, en privilégiant les modalités non invasives (mesure de la clarté nucale à 12 semaines d'aménorrhée, marqueurs sériques maternels). En cas d'amniocentèse, le traitement antirétroviral doit être débuté au moins 15 jours avant le geste (B III) ;
- la même prophylaxie est conseillée en cas d'indication d'un cerclage du col utérin ;
- la version par manœuvres externes, l'amnioscopie, ainsi que le pH ou la pose d'électrodes au scalp, sont contre-indiqués ;
- en cas de rupture prématurée des membranes, la prise en charge dépend d'abord de l'âge gestationnel. A terme, l'extraction est conseillée, par césarienne ou éventuellement déclenchement si les conditions obstétricales et virologiques sont favorables. Au-delà de 32 semaines d'aménorrhée, les experts recommandent une attitude active (B IIb). La corticothérapie maturative avant 34 SA est réalisée si la charge virale maternelle est contrôlée, en différant l'extraction de 24-48h. À un terme plus précoce, la décision d'extraction ou d'expectative est difficile. Elle doit tenir compte du contrôle virologique et du degré de prématurité. En cas d'expectative, la corticothérapie de maturation et l'antibiothérapie sont systématiques, et l'extraction s'impose au moindre signe de chorio-amnionite ;
- le suivi gynécologique doit être poursuivi y compris pendant la grossesse, notamment le frottis cervical (voir chapitre suivi).

Suivi de l'infection par le VIH pendant la grossesse

- Le suivi biologique général* doit être plus fréquent qu'en dehors de la grossesse, incluant :
- une évaluation de l'efficacité du traitement (mesure de l'ARN-VIH plasmatique et du taux de CD4) et mensuelle chez une femme qui débute le traitement pendant la grossesse ; chez une femme déjà traitée au long cours de façon efficace, la surveillance est trimestrielle, puis tous les mois à partir du 6^e mois de grossesse ;
 - la mesure de charge virale au 8^e mois permet de décider du mode d'accouchement ;
 - une évaluation simple de la tolérance biologique aux antirétroviraux tous les deux mois puis tous les mois à partir du 6^e mois de grossesse. Les examens systématiques sont le suivi hématologique (NFS) et les transaminases ;
 - l'élévation des transaminases peut être le premier signe d'une acidose lactique aux INTI, d'un accident immuno-allergique à la névirapine, d'une toxicité de l'IP/r, ou d'une autre cause, médicamenteuse, virale ou obstétricale (pré-éclampsie, cholestase ou stéatose hépatique aiguë gravidique,...) ;
 - les triglycérides, augmentés au cours de la grossesse, sont d'interprétation difficile, mais un taux très élevé est associé à une augmentation du risque de pancréatite. La mesure de la cholestérolémie est inutile car son résultat est ininterprétable chez la femme enceinte ;
 - le dépistage du diabète est fait au 6^e mois comme cela est recommandé chez toute femme enceinte, et à chaque trimestre en cas de traitement incluant un IP/r.

Les tests génotypiques de résistance bénéficient des mêmes indications qu'en dehors de la grossesse (voir Chapitre Résistance) : systématiquement avant mise sous traitement, en l'absence de test antérieur et en cas d'échec virologique avec répllication virale > 500 copies/mL sous traitement. De même, les indications des *dosages plasmatiques d'antirétroviraux* sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse : charge virale détectable, doute sur l'observance, interaction médicamenteuse. En raison de la diminution possible des concentrations plasmatiques des IP au 3^e trimestre de grossesse, certains experts préconisent un dosage 2 semaines environ après mise en route d'un traitement. Toutefois, l'intérêt d'un tel dosage systématique n'a jamais été étudié. Il est donc possible mais non recommandé.

Le soutien à l'observance fait partie de chaque consultation. Les effets indésirables, en particulier digestifs, doivent être prévenus. Il faut évaluer la situation sociale et administrative d'une part, relationnelle et psychologique d'autre part. Lorsque des difficultés d'observance sont à craindre, il faut impliquer, outre le médecin, le travailleur social, infirmier, pharmacien ou psychologue formé à l'éducation thérapeutique, parfois des médiateurs. Lorsque les mesures habituelles de soutien à l'observance ne s'avèrent pas suffisantes, des mesures spécifiques peuvent être employées, comme l'hospitalisation à domicile obstétricale, destinée aux grossesses à risque ou éventuellement, dans certaines situations, l'hospitalisation en fin de grossesse.

Suivi de la femme dans le post-partum

Le suivi durant le post-partum doit être programmé avant l'accouchement et, en particulier, la poursuite et/ou l'adaptation du traitement antirétroviral, lesquels doivent être mentionnés dans le dossier obstétrical.

Un traitement antirétroviral prescrit à visée de prévention de la TME, sans indication maternelle, peut être arrêté après l'accouchement. Puisque les études menées chez des adultes en dehors de la grossesse ont montré que les interruptions programmées de traitement ont une influence défavorable sur l'évolution de l'infection à VIH, on doit s'interroger sur la sécurité de cet arrêt post-partum. Il s'agissait de populations de patients ayant des taux de lymphocytes CD4 très inférieurs à ceux des femmes enceintes éligibles à l'arrêt de traitement à l'accouchement. D'autre part, l'utilisation de traitements sub-optimaux, notamment la névirapine monodose ou la bithérapie zidovudine + lamivudine, peut entraîner la sélection de virus résistants [34]. Cela ne concerne pas l'utilisation de multithérapies suppressives [35, 36, 37]. Les données actuelles ne montrent aucun retentissement défavorable pour la femme, en termes de résistances ou de progression de l'infection à VIH. Notamment, dans la cohorte EPF, l'évolution de la charge virale sous multithérapie ultérieure n'est pas modifiée chez les femmes ayant reçu un traitement de prévention de la TME à la grossesse précédente par rapport aux femmes naïves de tout traitement. Lorsque le traitement comporte la nevirapine, dont la demi-vie est longue, celle-ci est interrompue en premier alors que les autres molécules sont poursuivies 14 jours pour éviter la sélection de mutations de résistance aux INNTI. En cas de co-infection par le VHB, l'attitude thérapeutique aura été décidée avec l'hépatologue. Dans tous les cas, la femme doit être revue pour le suivi de son infection par le VIH avec un bilan dans un délai de 1 à 2 mois après l'accouchement.

S'il existait une indication thérapeutique pour la femme elle-même, le traitement antirétroviral est poursuivi après l'accouchement. La posologie de l'IP devra être adaptée dans la semaine qui suit l'accouchement si elle avait été modifiée pendant la grossesse. Le cas échéant le traitement peut être modifié après l'accouchement.

Le suivi ne se limite pas au traitement antirétroviral. Sur le plan gynécologique, la discussion d'une contraception doit intervenir rapidement après l'accouchement. Sur le plan social, la prise en charge conjointe de la mère et de l'enfant en maison maternelle est souhaitable chez les femmes en situation de précarité. Enfin, il est important d'encourager le suivi au long cours de la femme pour son infection par le VIH. Une enquête en Ile-de-France a rapporté que 25 % des femmes cessent d'avoir un suivi régulier après l'accouchement et 11 % sont perdues de vue. Il importe que le pédiatre qui suit l'enfant encourage la mère à continuer son propre suivi.

Allaitement

L'allaitement «sécurisé» est le domaine de la prévention de la TME où la recherche est la plus intense actuellement. L'enjeu est crucial en Afrique, où se concentrent 90 % des enfants exposés au VIH et où l'allaitement artificiel augmente la mortalité infantile. Deux approches sont actuellement validées [38], d'une part la poursuite du traitement antirétroviral chez la mère et d'autre part la poursuite de la prophylaxie chez l'enfant pendant la période d'allaitement. Cependant, aucune approche n'est efficace à 100 %, et le seul moyen d'éviter tout risque «résiduel» de transmission est l'allaitement artificiel, qui est sans danger dans le contexte français. Il est important de soutenir les femmes pour l'allaitement artificiel, en sachant écouter leurs craintes vis-à-vis de l'entourage et leurs frustrations en tant que mères. Pour éviter les douleurs d'une montée laiteuse, un inhibiteur de la prolactine est prescrit en l'absence de contre-indication.

Tableau 1. Résumé des données disponibles pour l'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse

ARV	Problèmes grossesse	Rationnel pour utilisation	Commentaires
RECOMMANDÉ			
INTI			
Zidovudine AZT	Toxicité mitochondriale NN (II a) Toxicité hématologique (mère et enfant)	ARV de référence depuis 1994 (AI)	Reste la base de la prévention de la TME malgré les toxicités.
Lamivudine 3TC	Toxicité mitochondriale NN (NP-II b)	Largement utilisé et étudié depuis 1997. Utilisation dans HAART, grade (AIIa) bithérapie TME 1% (NPIIa)	Associer à la zidovudine dans le cadre d'une trithérapie
IP			
Lopinavir/R	Sous-dosage possible (3 ^e trimestre) – Parfois problèmes de tolérance digestive	IP le plus utilisé et étudié : données d'efficacité et tolérance (BIIa) Essai français en cours en monothérapie pour prévention TME	Option largement validée en trithérapie, posant peu de problèmes
Saquinavir/R		Bonne tolérance, PK peu modifiée par la grossesse (BIIa)	Peu utilisée
ALTERNATIVES			
INTI			
Abacavir B	5% hypersensibilité à l'initiation, typage HLA B*5701 nécessaire – peu d'étude spécifique grossesse	Intérêt en cas de contre-indication ou résistance à zidovudine. Toxicité mitochondriale moindre que zidovudine, Grade C	
Ténofovir	Tubulopathie, Déminéralisation os enfant? Moyens de suivi des toxicités pour l'enfant inconnus	Bonne tolérance chez l'adulte, Toxicité mitochondriale moindre que zidovudine. Etudié en traitement court à l'accouchement (IIa), quelques données de cohortes (C)	Nécessité de recherches avec suivi des enfants exposés
FTC		Equivalent à 3TC	
ddl	Toxicité mitochondriale Acidose lactique (D4T ddl) – Quelques cas de tumeurs cérébrales chez les enfants exposés	Etudes de phase II et de cohortes assez nombreuses (BIIb).	
d4T	Toxicité mitochondriale connue hors grossesse, potentiellement délétère pour fœtus. Acidose lactique.	Etudes de phase II et de cohortes assez nombreuses (BIIb)	Ne doit plus être utilisé
IP			
Indinavir/r	Sous-dosages possible (3 ^e trimestre)	antirétroviral ancien, disposant de données de séries et de cohortes (BII-b)	
Atazanavir/r	Hyperbilirubinémie chez le fœtus et nouveau-né	Quelques études prospectives chez la femme enceinte, PK peu modifiée par la grossesse si potentialisé, tolérance maternelle généralement bonne	De plus en plus utilisé. Prévoir de potentialiser par le ritonavir pour éviter les sous-dosages pendant la grossesse
Fosamprenavir/r		Quelques données de cohortes avec amprenavir et fosamprenavir, (CII)	

ARV	Problèmes grossesse	Rationnel pour utilisation	Commentaires
Darunavir/r		Puissance d'action et tolérance hors grossesse, peu de données chez la femme enceinte ©	Données de tolérance et toxicité pendant la grossesse à recueillir
INNTI			
Névirapine	Toxidermies, insuffisance hépatique aiguë (II a), Risque de résistance (Ia) : problème diminué dans le cadre de la poursuite d'un traitement antirétroviral	Utilisation large au plan mondial, nombreux essais thérapeutiques (Ia) - Efficacité en monodose, : seule ou en association avec zidovudine (TME 2%) - Pas de bénéfice surajouté à HAART (Ia) Efficacité et tolérance égale ou supérieure pour trithérapie avec NVP vs trithérapie avec IP	Eviter initiation pendant la grossesse, poursuite de la NVP possible si traitement en cours. Intérêt pour prophylaxie TME de « rattrapage », (A)
Inhibiteur de fusion			
T20	Voie injectable Problématique des virus multi-résistants (risque d'inefficacité et résistances au T20)	Absence de passage placentaire, donc pas de risque de toxicité chez le fœtus - Peu de toxicité pour la patiente (B) Action rapide	Intérêt en cas d'échappement viral et de prise en charge tardive et problème d'observance.
NON RECOMMANDÉS DONNÉES INSUFFISANTES (III)			
Signaler/pharmacovigilance, remplacer si possible			
INTI			
Trizivir	Toxicité mitochondriale > mono- ou bi-INTI Efficacité < HAART avec IP (Ib)	Facilité d'observance, bonne tolérance digestive	Simple; mais toxicités de classe cumulées
INNTI			
Éfavirenz	Térogénicité animale – Quelques cas de malformation chez l'humain (IIb), mais incidence serait similaire aux autres ARV et population générale. Attention aux risques neuropsychiatriques	Utilisation possible après l'organogénèse (12 SA) Essais thérapeutiques en cours (Afrique), mais pas encore de recul (C) après l'organogénèse (12 SA mais pas de recul (NPIII)	Seul ARV contre-indiqué formellement au 1 ^{er} trimestre
Etravirine	Aucune donnée disponible		
IP			
Tipranavir	Aucune donnée disponible		
Inhibiteur de fusion			
Maraviroc	Aucune donnée disponible		
Anti-intégrase			
Raltégravir	Aucune donnée disponible – passage placentaire chez l'animal	Action rapide. Intérêt en cas de multirésistance et prise en charge tardive	
Combinaison fixe			
TDF/FTC/EFV (Atripla®)	Risque tératogène de l'EFV au 1 ^{er} trimestre Problèmes de toxicité de TDF mal évalués	Simplicité de prise – Etudes en cours (Afrique)	EFV contre-indiqué formellement au 1 ^{er} trimestre

Tableau 2 : suivi biologique d'une femme enceinte infectée par le VIH-1.

A adapter selon les antécédents, co-infections, évènements cliniques médicaux et obstétricaux, et les molécules employées.

	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
Traitement efficace, bien toléré	CD4/ARN VIH* bilan tolérance** glycémie à jeun	CD4/ARN VIH* bilan tolérance ** Glycémie post-charge***	Mensuel : ARN VIH* bilan tolérance **
Traitement débuté ou modifié en cours de grossesse	Bilan préthérapeutique comportant génotype de résistance avant traitement bilan tolérance** glycémie à jeun	Mensuel : CD4/ARN VIH* bilan suivi + tolérance ** Glycémie post-charge ***	Mensuel : CD4/ARN VIH* bilan tolérance ** Dosage IP****

*en cas d'échec virologique, évaluation clinique, dosages IP, test génotypique de résistance

** NFS plaquettes, transaminases ALAT, lipase, créatinine

*** Dépistage du diabète gestationnel à 24-28 SA (selon les recommandations usuelles pour la femme enceinte) par hyperglycémie orale à 50g ou 75g de glucose

**** le dosage d'IP peut être proposé 2 semaines après mise en route du traitement (absence de consensus à ce sujet, ainsi que sur l'éventuelle augmentation de posologie en cas de sous-dosage)

Prise en charge du nouveau-né d'une mère infectée par le VIH

Les objectifs sont :

- de poursuivre et si besoin d'adapter la prévention de la TME dans sa phase post-natale. Cette prévention repose essentiellement sur l'utilisation des antirétroviraux pendant les premières semaines de vie ;
- de poser le diagnostic de non-contamination ou au contraire d'infection du nourrisson, le plus rapidement possible ;
- de dépister à court, moyen et long terme la toxicité des antirétroviraux auxquels le nouveau-né aura été exposé.

Cette prise en charge doit s'intégrer dans l'approche multidisciplinaire initiée en début de grossesse. Elle doit aussi prendre en compte les aspects sociaux, culturels et psychologiques souvent complexes du suivi du couple mère-enfant.

Choix du traitement antirétroviral

Le bénéfice apporté par le traitement antirétroviral préventif post-natal est indiscutable en cas de traitement maternel sub-optimal (1a) [39]. Toutefois, son utilité est difficile à démontrer lorsque la mère reçoit une trithérapie prolongée et efficace durant la grossesse et que la charge virale maternelle est indétectable à l'accouchement [40].

Dans le doute, le traitement est maintenu sous forme de zidovudine monothérapie, seule molécule ayant l'AMM pour cette indication (Tableau 3). La connaissance sur l'usage en période néonatale des autres molécules est encore extrêmement réduite, limitée à la lamivudine, à la nevirapine dose unique et au nelfinavir. Des données récentes issues d'essais d'allaitement sécurisé en Afrique mettent aussi en évidence une bonne tolérance de la nevirapine en prophylaxie au long cours chez le nouveau né [38].

Le nelfinavir bien que réintroduit après son retrait du marché en 2007 n'est en pratique plus utilisé. L'expérience continue à s'accumuler autour de l'utilisation du lopinavir/r chez le nouveau-né à terme. Toutefois il faut souligner la gravité potentielle du surdosage de cette molécule ou de ses excipients nécessitant une vigilance accrue lors de son administration (alerte de l'AFSSAPS d'août 2007 : <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filltrpsc/lp070802.htm>). Par ailleurs, en l'absence de données suffisantes et du fait de la présence de certains excipients potentiellement toxiques dans sa composition (propylène glycol et éthanol), l'utilisation du lopinavir/r n'est pas recommandée chez le nouveau-né prématuré et/ou hypotrophe. Ceci est renforcé par la description récente d'une toxicité cardiaque

probable du lopinavir/rvt chez 2 jumeaux prématurés [41]. Etant donné la grande variabilité de pharmacocinétique interindividuelle, un contrôle des concentrations plasmatiques est souhaitable à J3 et à J15. La stavudine bénéficie d'une AMM chez les nouveau-nés infectés mais elle est peu employée. L'utilisation des autres molécules est possible, mais se fait avec de réelles incertitudes en termes de doses optimales et de tolérance (Tableau 3).

Différentes situations peuvent être envisagées :

Nouveau-né à terme avec faible risque de transmission

Sont inclus dans cette situation les nouveau-nés à terme dont les mères ont reçu un traitement prophylactique optimal durant la grossesse (cf. section grossesse), ont une charge virale plasmatique à l'accouchement < 1000 copies/mL, et dont l'accouchement s'est déroulé sans complication.

Le traitement de référence reste la zidovudine en monothérapie. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans les 12 premières heures qui suivent la naissance, à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 heures chez le nouveau-né à terme, sans adaptation ultérieure de dose lors de la prise de poids (IIa B). Une étude pharmacologique suggère que l'administration de la dose totale en 2 prises est possible soit 4 mg/kg deux fois par jour. Ce mode d'administration peut ainsi faciliter l'observance. La voie intraveineuse peut être utilisée (1,5 mg/kg toutes les 6 heures ou 3 mg/kg toutes les 12 heures) si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale.

Une réduction de la durée du traitement préventif de 6 à 4 semaines est acceptable (CIII). Elle ne repose toutefois que sur des données préliminaires de certaines cohortes européennes ne montrant pas d'augmentation de la transmission lors d'un traitement de 4 semaines.

Le nouveau-né à terme avec risque élevé de transmission : renforcement du traitement préventif

Les facteurs de risque liés à une transmission du virus à l'enfant ont été décrits ci-dessus (section grossesse). Des données récentes issues de l'EPF ont confirmé l'intérêt du renforcement du traitement préventif avec au moins deux antirétroviraux chez le nouveau-né, quand la mère n'avait pas reçu de traitement pendant la grossesse. Le taux de transmission était significativement plus faible quand le nouveau-né avait eu un renforcement de la prophylaxie par rapport à une monothérapie d'AZT. Les données concernant l'intérêt d'un renforcement chez les nourrissons dont les mères étaient traitées sont en cours d'analyse. La décision de renforcement, qui n'est actuellement pas basée sur des preuves scientifiques, est empirique dans l'attente de ces résultats.

Ainsi le renforcement du traitement préventif de la TME chez le nouveau-né est indiscutablement recommandé si la mère n'a pas reçu de prévention durant la grossesse (A1a); il est à considérer si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse (prise en charge tardive, au cours du 3^e trimestre) et/ou si la charge virale maternelle reste élevée (ARN VIH plasmatique > 1000 copies/mL) à l'accouchement (B11b). Dans ces dernières situations l'intérêt du renforcement doit être réévalué après discussion avec un expert.

En cas de facteurs de risque concernant les conditions d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, chorioamniotite, hémorragie, blessure du nouveau né durant l'extraction), il convient de discuter aussi le renforcement de la prophylaxie néonatale. La décision doit se prendre au cas par cas, car ces facteurs n'ont pas été réévalués depuis l'utilisation des trithérapies chez les mères. Toutefois, même en cas de répllication virale maternelle indétectable, les experts recommandent un renforcement du traitement post-natal en cas d'hémorragie obstétricale anténatale ou de blessures du nouveau-né pendant l'extraction (CIII).

Chez le nouveau-né à terme 3 schémas possibles de renforcement peuvent être proposés pour une durée totale de 4 semaines : AZT + 3TC + Lopinavir/r avec les difficultés d'administration et de tolérance que peut poser le lopinavir/r et donc la nécessité de grande prudence lors de l'utilisation de cette molécule (III), AZT + 3TC + Névrapine en dose unique (à la naissance), AZT + 3TC + Névrapine en une prise quotidienne pendant 15 jours. L'inconvénient des deux derniers schémas est le risque d'induction rapide de mutations

de résistance à la névirapine en cas d'infection du nourrisson (Ia), justifiant la poursuite de la bithérapie d'AZT + 3TC au moins 15 jours après la dernière prise de névirapine. En l'état actuel des connaissances il est impossible de privilégier une option par rapport à l'autre en terme de toxicité et/ou d'efficacité.

Le traitement est à débiter le plus tôt possible après la naissance impérativement avant 48-72h de vie. Au-delà, la mise en place d'un traitement renforcé sera discutée au cas par cas mais perd probablement de son intérêt.

Il convient de noter que ces trithérapies préventives n'ont pas été évaluées en terme d'efficacité ni de tolérance (III). Enfin il est important de souligner que la mise en place d'une multithérapie chez le nouveau-né est complexe, surtout dans un contexte social et/ou psychologique souvent difficile, imposant le plus souvent une hospitalisation, au moins pour les premiers jours. Dans tous les cas, l'allaitement maternel reste contre-indiqué.

Le nouveau-né prématuré

Chez le nouveau-né prématuré de moins de 35 semaines d'aménorrhée (SA), il est nécessaire d'adapter les doses de la zidovudine à 2 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale ou 1,5 mg/kg toutes les 12 heures par voie intraveineuse (IIa). Si le terme est supérieur ou égal à 30 SA, cette dose unitaire sera, à partir de 15 jours de vie, administrée toutes les 8 heures. Si le terme est inférieur à 30 SA, le schéma initial de traitement restera inchangé toute la durée de 4 semaines de traitement. Etant donné la variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique de la zidovudine chez le nouveau-né, un dosage initial de zidovudine à J4 chez le prématuré et en particulier chez le nouveau-né de poids inférieur à 1000 g est recommandé afin d'adapter les doses unitaires (III). Toutefois, les délais observés pour obtenir les résultats des dosages en rendent l'interprétation délicate, compte tenu de la maturation de la glucuroconjugaison survenant vers J15.

Enfin une augmentation de la fréquence des entérocolites ulcéro-nécrosantes a été rapportée chez les nouveau-nés prématurés de mères séropositives pour le VIH. Le lien avec l'utilisation de la zidovudine que ce soit par voie intraveineuse ou orale n'a pu être démontré et ce risque n'a pas été retrouvé dans la cohorte EPF. Cependant, dans la mesure où la suspension de zidovudine est très osmolaire (3600 mOsm/dose kg), il est recommandé de la diluer au 1/10 avant de l'administrer par voie orale à un nouveau-né prématuré (III).

La prématurité est associée à un risque accru d'infection de l'enfant. L'analyse récente des données de la cohorte EPF suggère un risque plus élevé dès que la charge virale plasmatique maternelle à l'accouchement dépasse 500 copies/mL pour les prématurés de moins de 33 SA. Le choix des molécules est encore plus limité et seule la pharmacocinétique de la zidovudine a été précisément évaluée dans ce contexte. L'immaturation de nombreux systèmes enzymatiques est susceptible d'influencer largement le métabolisme des antiviraux (Tableau 3). En outre, la voie orale n'est pas toujours possible. Seule la zidovudine est disponible en forme intraveineuse, associée éventuellement à la névirapine orale dont l'intérêt est alors la possibilité d'administration en dose unique, avec toutefois le risque d'induction de mutations de résistance. Ainsi chez le prématuré < 33 SA (si la charge virale maternelle à l'accouchement > 500 copies/mL) ou chez le prématuré ≥ 33 SA présentant un risque élevé de transmission, l'intensification recommandée quand la voie orale n'est pas possible est l'association de la zidovudine par voie IV à une dose unique de névirapine orale (durée totale d'AZT 4 semaines); si la voie orale est possible, l'association de zidovudine, lamivudine (durée 4 semaines) et névirapine (2 semaines ou dose unique) débutée dans les premières heures de vie. Le lopinavir/r) est contre-indiqué.

Dans les autres situations de prématurité sans critères d'intensification la zidovudine en monothérapie reste le traitement prophylactique de référence du nouveau-né, et, comme chez l'enfant né à terme, la durée de la prophylaxie peut être réduite à 4 semaines.

Résistance du virus maternel aux antirétroviraux

La mise en évidence d'un virus résistant aux antirétroviraux chez la mère peut justifier dans certaines situations une prophylaxie différente de la monothérapie par la zidovudine (III). Là encore, on doit tenir compte du nombre limité de molécules réellement évaluées chez le nouveau-né et du rapport bénéfice/risque de l'utilisation de molécules dont la tolérance et la pharmacologie sont mal connues, voire inconnues, chez le nouveau-né.

Le type de prévention post-natale pour le nouveau-né sera individualisé, au cas par cas, avec le virologue et le pédiatre d'un centre de référence.

Parmi les différentes situations, peuvent être distinguées :

- La résistance du virus maternel à la zidovudine avec une charge virale plasmatique maternelle < 50 copies/mL à l'accouchement : prophylaxie par zidovudine en monothérapie ;
- La résistance à la zidovudine avec une charge virale plasmatique maternelle > 50 copies/mL et < 1000 copies/mL à l'accouchement, différentes options peuvent être proposées : discussion au cas par cas de l'intensification de la prophylaxie post-natale avec un expert virologue et pédiatre ;
- La résistance à d'autres molécules que la zidovudine avec une charge virale plasmatique maternelle > 50 copies/mL et < 1000 copies/mL à l'accouchement : prophylaxie par la zidovudine en monothérapie ;
- Quel que soit le profil de résistance avec une charge virale plasmatique maternelle > 1000 copies/mL à l'accouchement : discussion au cas par cas de l'intensification de la prophylaxie post-natale avec des experts virologue et pédiatre.

Nourrissons de mères infectées par le VIH-2

Bien que le taux de transmission du VIH-2 soit faible en dehors de tout traitement préventif, les experts recommandent par analogie avec le VIH-1 la prévention par la zidovudine pendant 4 semaines chez le nouveau-né associée à la prévention pendant la grossesse et l'accouchement. Il n'y a toutefois pas de données ni de consensus autour de cette question (CIII). Le traitement préventif renforcé s'impose en cas de primo-infection maternelle en fin de grossesse ou de charge virale maternelle élevée, situations identifiées comme à risque de transmission à l'enfant (IIa). Le choix des molécules doit alors tenir compte de la susceptibilité spécifique du VIH-2 aux antirétroviraux avec en particulier l'inefficacité de la névirapine, et la moindre sensibilité à certains IP (cf chapitre VIH-2).

Prise en charge initiale du nouveau-né – prophylaxie des infections opportunistes – vaccinations

Prise en charge en salle de travail

À la naissance, un bain du nouveau-né est souvent proposé, bien que son intérêt n'ait jamais été démontré. L'utilisation d'un antiseptique virucide dans le bain, tel qu'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à 0,06 p. 100 diluée au 1/2 pour un bain d'environ 1 à 2 minutes, peut être discutée, mais là aussi sans documentation de son intérêt. L'utilisation de la Bétadine est proscrite du fait de ses toxicités locale et générale chez le nouveau-né. La désinfection oculaire est habituellement réalisée en salle de travail. L'aspiration gastrique doit être la moins traumatique possible compte tenu de la présence documentée de virus dans l'estomac ou dans les sécrétions naso-pharyngées.

Allaitement

L'allaitement maternel est contre-indiqué (Ia). Des études récentes en Afrique montrent qu'un traitement anti-rétroviral chez la mère ou chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement diminue fortement le risque de transmission par le lait, mais ne le supprime pas. L'allaitement artificiel reste la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale par l'allaitement et ne pose pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays industrialisés.

Le risque de contamination post-natale de type « horizontal » est tout à fait exceptionnel en France ; des observations récentes ont cependant attiré l'attention sur le risque potentiel de contamination au cours de pratiques maternelles de pré-mastication de l'alimentation du nourrisson.

Prophylaxie anti-infectieuse et vaccinations

La disponibilité des tests de diagnostic précoce et la diminution du taux de transmission du VIH à moins de 1 %, rendent excessives la prescription systématique de cotrimoxazole (Bactrim®) (III).

Le calendrier vaccinal en vigueur doit être appliqué sans délai excepté pour le BCG qui doit être décalé après le diagnostic de non-contamination. Le statut de la mère vis-à-vis de l'hépatite B doit être systématiquement vérifié pour permettre rapidement la prise en charge séro-vaccinale adaptée pour le nourrisson.

Diagnostic d'infection chez le nouveau-né

Le diagnostic utilise les techniques de détection du virus puisque la présence d'anticorps maternels empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. La recherche du virus peut se faire par PCR ADN-VIH-1 à partir des cellules sanguines, ou par PCR ARN-VIH-1 plasmatique. La sensibilité de ces deux marqueurs est équivalente.

Pour faciliter le diagnostic chez le nouveau-né, il est parfois nécessaire d'adresser un prélèvement maternel en cours de grossesse au laboratoire de virologie qui réalisera le diagnostic, afin qu'il puisse sélectionner les techniques adaptées au virus maternel avant de les appliquer aux échantillons de l'enfant (exemple : infection par un virus VIH-1 Groupe O ou par VIH-2). Il s'agit le plus souvent d'infections survenant chez des femmes d'origine africaine.

Pour poser le diagnostic d'infection à VIH chez le nouveau-né, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs, quels que soient la technique utilisée et le moment des prélèvements.

Inversement pour poser un diagnostic de non-infection il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois dont l'un réalisé au moins un mois après arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, quelle que soit la durée effective du traitement. Les prélèvements précoces effectués dès la naissance et les premiers jours de vie sont informatifs en cas de résultats positifs, ils permettent notamment d'affirmer une infection *in utero*.

En cas de traitement préventif de la TME par multithérapie, la sensibilité des tests diagnostiques est moins bonne tant que l'enfant reçoit un traitement antirétroviral. Il faut donc deux prélèvements négatifs après la période de traitement pour considérer un enfant comme définitivement non infecté, quelle que soit la méthode utilisée.

En pratique, la recherche du virus est effectuée à la naissance, à 1, 3 mois et 6 mois. Un résultat positif doit être immédiatement contrôlé sans attendre l'échéance suivante.

Certains experts recommandent une sérologie VIH systématique à l'âge de 18 mois dans le cadre du suivi virologique long terme du nourrisson (délai nécessaire pour obtenir la disparition des anticorps maternels chez l'enfant non contaminé).

En cas d'allaitement maternel, même partiel, pratiqué malgré la contre-indication, il est nécessaire de rechercher l'infection, y compris dans les trois mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. Si l'enfant a moins de 18 mois et que sa sérologie VIH est positive, une recherche de virus permettra de poser le diagnostic. Au contraire si l'enfant a plus de 18 mois, un test sérologique sera suffisant pour affirmer ou infirmer l'infection.

En cas d'infection à VIH-2, le risque de transmission virale à l'enfant est très faible. Les règles de prescription des tests diagnostiques sont les mêmes que celles décrites pour VIH-1, en soulignant la nécessité des deux prélèvements négatifs pour affirmer une non infection et celle de deux prélèvements positifs pour un diagnostic d'infection. Seules les techniques de détection d'ADN-VIH-2 utilisant des amorces spécifiques des VIH-2 sont recommandées car la mesure de l'ARN-VIH-2 plasmatique n'a pas été évaluée dans le contexte du diagnostic de l'enfant.

Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse

La toxicité de la zidovudine durant la période de traitement est essentiellement d'ordre hématologique (anémie, neutropénie) (Ia); mais des perturbations des enzymes hépatiques, pancréatiques et musculaires sont observées (IIa). Biologiquement, la surveillance est hématologique, biochimique (ASAT, ALAT, lipase, CPK, LDH, ces 2 derniers examens étant réalisés dans le cadre d'une évaluation spécifique dans les centres appartenant à

la cohorte nationale, EPF), à la naissance puis à M1, M3, M6, M12, M18-24; ce rythme peut être modifié selon les circonstances et la symptomatologie. La constatation d'une perturbation significative peut conduire à l'arrêt du traitement ou son remplacement par une autre molécule en cas de risque élevé de transmission. L'intérêt de tests biologiques spécifiques de souffrance mitochondriale tels que le taux de lactates, reste en cours d'évaluation. La quantification de l'ADN mitochondrial dans les leucocytes, dans sa technique actuelle, n'est pas prédictive d'une toxicité.

En cas d'exposition à l'atazanavir *in utero*, il est nécessaire de surveiller la bilirubinémie à la naissance et dans les premiers jours. La surveillance des enfants exposés au ténofovir *in utero* n'est pas encore clairement définie en raison de la complexité de l'analyse du métabolisme tubulaire rénal et de l'ostéodensitométrie chez le nourrisson.

Tout événement clinique inexplicé, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie, d'une déclaration au centre de pharmacovigilance régional (<http://www.centres-pharmacovigilance.net/>) ainsi qu'au centre de coordination de l'EPF (pour les nourrissons inclus dans l'EPF : <http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/index.htm>). Ces structures qui travaillent en étroite collaboration sont aussi en lien avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, AFSSAPS (<http://www.afssaps.sante.fr>).

Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois; il doit être poursuivi autant que nécessaire en cas de symptomatologie inexplicée, notamment neurologique. Il n'y a pas à ce jour de programme actif de suivi à long terme lorsque l'enfant est resté asymptomatique jusqu'à la fin du suivi usuel. Dans le cas contraire l'évaluation diagnostique du symptôme est organisée selon les bonnes pratiques cliniques et peut justifier un suivi prolongé. Les familles doivent être informées de l'importance de signaler un événement clinique significatif à leur médecin traitant et/ou au centre qui a suivi l'enfant dans les premiers mois de vie.

Aspects sociaux et réglementaires

Les nourrissons nés de mères séropositives bénéficient d'une prise en charge à 100 % à initier à la naissance et à poursuivre jusqu'à l'âge de 2 ans.

En l'absence de risques infectieux pour les collectivités et dans le souci de préserver le secret médical, aucune information spécifique n'est donnée aux structures d'accueil des nourrissons (crèches, assistantes maternelles, halte-garderies...). Le carnet de santé ne doit pas faire mention du traitement préventif de la TME reçu par l'enfant à la sortie de la maternité, ni de la séropositivité maternelle pour le VIH. Jusqu'au diagnostic de non-contamination la mention de contre-indication temporaire du BCG doit apparaître (au crayon) et doit être effacée après ce diagnostic.

Il est souhaitable d'informer le médecin de PMI ou le médecin traitant, après accord des parents, sur le suivi de l'enfant à la fois pour le bon déroulement de la vaccination mais aussi pour l'éventuel repérage à long terme d'événements cliniques inhabituels.

La situation dans laquelle le père n'est pas informé de la séropositivité pour le VIH de la mère ni des objectifs de suivi du nouveau-né est parfois rencontrée. Cette situation justifie une approche spécifique au cas par cas discutée au mieux en réunion multidisciplinaire. Le pédiatre au même titre que l'infectiologue de la mère doit s'employer à obtenir l'accord de celle-ci pour informer le père sur le suivi de l'enfant. Le soutien médico-psychosocial de la mère sera particulièrement renforcé dans cette situation. Toutefois, la mère doit être avertie que le pédiatre ne peut cacher à un père disposant de l'autorité parentale les informations médicales concernant son enfant.

Accompagnement psychologique dans le cadre de la prise en charge des nourrissons de mères séropositives – Relations avec les parents

Le risque de transmettre le virus à son enfant génère angoisse et troubles dépressifs qui peuvent retentir sur la qualité des relations parents-enfants dans les mois qui suivent la naissance. Le premier entretien qui suit l'accouchement est fondamental. Le dialogue

porte alors en général autant sur un travail de prévention dans la relation mère-enfant que sur la souffrance des parents à évoquer leur propre séropositivité.

Lorsque la mère a appris sa séropositivité pendant la grossesse, le premier entretien est souvent centré sur la façon dont elle a vécu l'annonce. A qui en a-t-elle parlé ? Prend-elle bien son traitement ? Avec qui partage-t-elle l'administration du traitement à l'enfant ? Il faut rappeler que l'allaitement maternel est proscrit, en permettant à la mère d'exprimer sa frustration de ne pas pouvoir donner le sein.

Enfin il est fondamental d'aborder la question des modes de transmission du virus : beaucoup de mères séropositives n'osent pas toucher ni embrasser leur enfant de peur de le contaminer ; on sait que l'absence durable de contact physique avec un bébé est préjudiciable à son bien-être et à son développement psychomoteur et intellectuel.

L'équipe hospitalière, les équipes de PMI, le pédiatre de ville sont des interlocuteurs privilégiés pour dépister les dépressions maternelles et les pathologies de ces couples mères-enfants qui vivent souvent isolés, sans famille, à l'écart de la société, avec un réseau social inexistant ou très restreint.

Les objectifs sont :

- de repérer la détresse psychique des parents et surveiller la qualité des relations parents-enfant dans la période qui précède et qui suit l'annonce du diagnostic virologique de l'enfant : s'assurer de l'existence de liens d'attachement réciproques, que les besoins primaires sont satisfaits, que l'environnement est suffisamment sécurisant et stable, que les parents ont investi leur fonction parentale. Rassurer sur leur capacité à prendre soin de leur enfant et l'importance de l'adhésion à leur propre traitement ;
- d'être à l'écoute des difficultés psychologiques : une grande précarité, la séparation avec la famille d'origine, la crainte d'être victime d'exclusion, la difficulté de préserver leur intimité, fragilisent particulièrement les mères dans les mois qui suivent la naissance ;
- d'informer précocement les parents sur l'absence de transmission du virus par les gestes et attitudes de la vie quotidienne ;
- de s'assurer que les parents comprennent les explications données et les modalités des traitements prescrits et peuvent s'exprimer en toute confidentialité est indispensable. Cela peut justifier dans certains cas le recours à des interprètes indépendants. Enfin, un système de médiation interculturelle peut permettre de faire cohabiter des approches thérapeutiques qui paraissent incompatibles ;
- de s'enquérir des conditions de vie de la famille sur le plan social, en se faisant aider, si besoin, d'un service social et des structures associatives ;
- le partage d'information sur le VIH en dehors de l'équipe hospitalière, auprès de professionnels du secteur, n'est pas toujours souhaité par les familles et ne peut se faire qu'avec leur accord.

Tableau 3. Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né

Molécule	Formulation Particularités		Dose /24h	AMM	
Zidovudine Rétrovir® AZT	Sirop IV	10 mg/ml 200 mg/20ml à diluer dans une solution isotonique glucosée	Terme ≥ 35 SA	Per os : 4 mg/kg x 2 IV : 1,5 mg/kg x 4	PTME
			Terme < 35 SA Dosage chez le prématuré	Prématuré 30-35 SA : AZT 2 mg/kg x 2 (ou 1,5 mg/kg x 2 si IV) de J0 à J15 puis x 3 au-delà de J15 Prématuré de terme <30 SA ou PN <1000 g AZT 2mg/kg x 2 (ou 1,5 mg/kg x 2 si IV)	
Lamivudine Epivir® 3TC	Sirop	10 mg/ml		2 mg/kg x 2	A partir de 3 mois

Molécule	Formulation		Dose /24h	AMM	
	Particularités				
Stavudine Zérit® D4T	Siróp à reconstituer à garder à + 4°	1 mg/ml		J0-J14 : 0,5 mg/kg x 2 A partir de J15 : 1 mg/kg x 2	Naissance pour enfant infecté
Didanosine Videx® ddl	Siróp à reconstituer incluant un antiacide, à garder à + 4°	10 mg/ml	à jeun	100 mg/m ² x 1 (ou 50 mg/m ² x 2)	A partir de 3 mois
Névirapine Viramune®	Siróp	10 mg/ml	À employer dans le cadre d'une multi-thérapie	Monodose : 2 mg/kg en prise unique à la naissance Tt continu : 2 mg/kg x 1 la 1 ^e semaine puis 4 mg/kg x 1 la 2 ^e semaine (4 mg/kg x 1 d'emblée si la mère a reçu plus de 3j de NVP)	A partir de 2 mois
Lopinavir /rtv Kaletra®	Suspension	80 mg/ml de lopinavir	*Peu de données disponibles *Contre-indiqué chez le prématuré *Attention au risque de surdosage *Dosage J3 et J15	Poids 2 à 4 kg : 20 mg/kg x 2 Poids 4 à 6 kg : 15 mg/kg x 2	Pas d'AMM

Points forts « Désir d'enfants »

- La discussion sur les possibilités de procréation fait partie du suivi d'une personne infectée par le VIH.
- L'information du partenaire est essentielle, comportant deux aspects, le partage du secret concernant l'infection à VIH et les informations sur les modalités possibles et risques de la procréation.
- La fertilité féminine diminue avec l'âge, notamment en cas d'infection par le VIH, ce qui justifie de ne pas retarder l'évaluation du pronostic de fertilité et la prise en charge chez les femmes après 35 ans.
- Le risque de transmission du VIH lors de rapports non protégés est très faible en cas de charge virale plasmatique indétectable au long cours et en l'absence d'IST ou d'inflammation du tractus génital.
- Il n'y a pas de situation dans laquelle on peut affirmer que le risque de transmission sexuelle du VIH est nul; l'AMP est le moyen le plus sûr d'éviter la contamination du partenaire.
- Le principal risque pour l'enfant d'un couple dont un des membres est infecté par le VIH est la transmission du VIH lorsque la mère est infectée.

Le groupe d'experts recommande :

- d'aborder le désir d'enfant dans le cadre du suivi et adresser les personnes qui souhaitent procréer à une consultation pré-conceptionnelle spécialisée avec bilan de fertilité (BII);

- de choisir les antirétroviraux compatibles avec une grossesse lorsqu'une femme infectée a un projet d'enfant (BIIa);
- de conseiller et d'expliquer l'auto-insémination chez la femme infectée par le VIH pour prévenir l'infection d'un partenaire séronégatif (BIII);
- d'orienter vers l'AMP les couples dont l'homme est infecté qui souhaitent procréer (AIIa);
- d'apporter selon chaque situation une aide à un couple dûment informé qui ne souhaite pas avoir recours à l'AMP (CIII).

Points forts «Aide médicale à la procréation»

- Lorsque l'homme, la femme ou les deux sont infectés par le VIH, l'AMP répond à deux objectifs :
 - permettre au couple de procréer sans renoncer aux méthodes de protection contre la transmission du VIH;
 - traiter une infertilité du couple.
- Lorsque l'AMP est utilisée pour un couple dont l'homme est séropositif, aucune contamination n'a été rapportée chez la femme ou chez l'enfant à ce jour.
- L'AMP dans le contexte de l'infection à VIH doit respecter les règles de bonnes pratiques (arrêté du 11 avril 2008), notamment pour la prévention des risques viraux et des risques de grossesse multiple; tout incident doit être déclaré à l'Agence de la biomédecine (conformément au décret n° 2008-588 du 19 juin 2008).
- Lorsque l'AMP est possible, plus de la moitié des couples peut espérer avoir un enfant.
- Le traitement antirétroviral préalable de l'homme ou de la femme n'est pas requis de façon systématique pour l'AMP.

Le groupe d'experts recommande :

- que les centres d'AMP accueillant des couples avec infection par le VIH leur proposent toutes les techniques d'AMP disponibles (que l'homme, la femme ou les deux soient infectés) sans discrimination, comme cela est la règle pour les couples inféconds (AIII);
- que la situation des couples ne bénéficiant pas de l'Assurance Maladie ou de documents attestant de leur présence régulière sur le territoire français ne constitue pas un obstacle a priori et soit examinée au cas par cas, en vu de l'objectif prioritaire de la prévention de la transmission de l'infection par le VIH (CIII).
- que l'évaluation et la recherche sur l'AMP dans le contexte de l'infection VIH soient poursuivies (CIII).

Points forts «Accompagnement de la procréation naturelle»

- Lorsque la femme est infectée par le VIH, la procréation naturelle est possible par auto-insémination.
- Lorsque les 2 membres du couple sont infectés par le VIH, reçoivent chacun un traitement antirétroviral au long cours et ont une charge virale plasmatique indétectable, le risque de surcontamination lors de rapports non protégés est négligeable.

- Dans les couples stables sérodifférents dont l'homme est infecté par le VIH, le risque de transmission par un rapport sexuel non protégé est estimé à moins de 1 p 10 000 dans les conditions d'une charge virale indétectable depuis plus de 6 mois sous multithérapie et en l'absence d'autres infections sexuellement transmissibles ou d'inflammation du tractus génital.
- L'accompagnement médical de la procréation naturelle dans ces circonstances n'est pas encore évalué, mais apparaît comme une aide à la réduction des risques;
- Dans les cas où l'AMP est récusée pour le motif d'insuffisance ovarienne, les couples ne devraient pas se tourner par découragement vers la procréation naturelle, pour une chance de grossesse qui serait alors minime.

Le groupe d'experts recommande :

- de proposer une information et une évaluation aux couples qui envisagent une procréation naturelle (BIIb);
- d'évaluer la situation de ces couples pour :
 - . les conditions virologiques : traitement antirétroviral au long cours (plus de 6-12 mois) avec bonne observance et charge virale plasmatique indétectable (AII);
 - . les conditions locales : absence d'infection, inflammation ou plaie génitale chez l'homme ou chez la femme (vérifiée au besoin avec l'aide de prélèvements microbiologiques ou/et spermiologiques) (AII);
 - . la fertilité de l'homme et de la femme : les explorations sont à adapter selon l'âge et les antécédents (CIII).
- d'aider le couple à repérer la période d'ovulation pour limiter les rapports non protégés à la période de l'ovulation (BIIb);
- de suivre la sérologie VIH chez la femme, qu'il y ait succès ou échec des tentatives (BIIa).

Points forts «Dépistage»

- La proposition systématique de dépistage de l'infection VIH à toute femme enceinte est une obligation réglementaire; ce dépistage ne peut être réalisé qu'en l'absence d'opposition de sa part.
- En cas de contamination pendant la grossesse, le risque de transmission mère-enfant est élevé, or le nombre de femmes exposées au VIH pendant la grossesse, notamment par un partenaire porteur du virus, est inconnu.

Le groupe d'experts recommande (AIIa) :

- de proposer un contrôle sérologique à la consultation du 6^e mois de grossesse aux femmes séronégatives exposées, en particulier si le partenaire est séropositif;
- de proposer un test rapide de dépistage chez toute femme dont le statut VIH est inconnu à l'arrivée en travail;
- d'inciter le dépistage des futurs pères (conformément aux recommandations de la HAS) par des campagnes d'information de masse;
- de proposer le dépistage chez toute femme consultant pour IVG.

Points forts «Grossesse»

- Chez une femme infectée par le VIH, la grossesse est à risque et nécessite un traitement et une prise en charge multidisciplinaire.

- Le traitement préventif de la transmission mère-enfant (TME) a pour objectif d'éviter la transmission du VIH par un contrôle précoce de la charge virale maternelle, si possible indétectable, au moment de l'accouchement.
- Le risque de TME du VIH-1 est de 0,3 % lorsque la charge virale maternelle à l'accouchement est < 50 copies/mL, indépendamment du traitement utilisé.
- La toxicité des antirétroviraux au cours de la grossesse reste une préoccupation importante, et une pharmacovigilance particulière est recommandée pour les molécules récentes.

Le groupe d'experts recommande :

- chez une femme recevant un traitement avant d'être enceinte, le poursuivre s'il est efficace et bien toléré, sauf s'il comporte un médicament contre-indiqué (cas de l'éfavirenz); tout en privilégiant, dans la mesure du possible les antirétroviraux recommandés en première intention chez la femme enceinte (AIIb);
- chez une femme qui n'a pas besoin d'un traitement pour elle-même, débiter le traitement pour la prévention de la TME au plus tard à 26 semaines d'aménorrhée, d'autant plus précocement, entre 14 et 26 SA, qu'il y a une charge virale élevée ou un facteur de risque d'accouchement prématuré (BIIa);
- d'utiliser, sauf cas particuliers, une trithérapie associant deux INTI et un IP (AIIa), en privilégiant zidovudine+ lamivudine (AIIa), et parmi les IP celles/ceux pour lesquels le recul est le plus long;
- la césarienne systématique n'est recommandée qu'en cas d'indication obstétricale ou de charge virale > 400 copies/mL (BIIa);
- de réaliser (en l'absence de contre-indication) une perfusion de zidovudine pendant l'accouchement. On peut surseoir à cette perfusion en cas de charge virale indétectable au long cours confirmée par un contrôle datant de moins d'un mois, mais seulement après discussion pluridisciplinaire;
- d'assurer un suivi multidisciplinaire rapproché, organisé au mieux au moins 1 fois en hospitalisation de jour permettant de regrouper les différents intervenants autour de la femme.

Points forts « Enfant né d'une mère infectée par le VIH »

- Le diagnostic précoce se fait par PCR ADN VIH-1 ou PCR ARN VIH-1 ou VIH-2. L'absence de transmission mère-enfant peut être affirmée après 2 examens PCR négatifs dont un au moins 1 mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, quelle que soit la durée effective du traitement.
- Une sérologie vers 18-24 mois, à l'occasion d'un bilan permettant d'évaluer le développement de l'enfant à distance des expositions périnatales aux antirétroviraux, reste justifiée pour identifier les très rares cas de contamination postnatale, notamment par allaitement méconnu.

Le groupe d'experts recommande :

- un traitement post-natal prophylactique par la zidovudine pendant 4 semaines (AIIa);
- le renforcement du traitement post-natal dès la naissance, dans les cas suivants :
 - . la mère n'a pas reçu de traitement durant la grossesse (AIIa),
 - . la charge virale maternelle plasmatique est élevée (> 1000 copies/mL) à l'accouchement (BIIb),

- . la charge virale maternelle est inconnue dans le cadre d'un traitement court (inférieur à 4-6 semaines) (BIIa);**
- d'utiliser, en cas de renforcement du traitement prophylactique, chez le nouveau-né à terme, l'association zidovudine + lamivudine pendant 4 semaines en combinaison avec soit le lopinavir/r pendant 4 semaines, soit la névirapine pendant 15 jours, soit la névirapine monodose à la naissance. Chez le prématuré de moins de 33SA, le seuil de renforcement est abaissé à 500 copies/mL de charge virale maternelle à l'accouchement pour le prématuré de moins de 33SA; les options de renforcement sont les mêmes que pour le nouveau-né à terme mais le lopinavir/r est contre-indiqué. Si la voie orale est impossible; débiter par AZT IV et névirapine monodose (BIII);**
- l'allaitement maternel reste strictement contre-indiqué pour les femmes infectées par le VIH en France (AI);**
- la prévention systématique par le TMP-SMZ dans l'attente du diagnostic est abandonnée (BII);**
- le calendrier vaccinal peut être réalisé normalement, excepté le BCG qui est reporté après le diagnostic de non-infection.**

BIBLIOGRAPHIE

1. ATTIA S, EGGER M, MÜLLER M et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy : systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2009, 23 : 1397-1404.
2. PASQUIER C, SAUNÉ K, RAYMOND S et al. Determining seminal plasma human immunodeficiency virus type 1 load in the context of efficient highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*, 2009, 47 : 2883-2887.
3. DULIOUST E, LERUEZ-VILLE M, GUIBERT J et al. No detection of HIV 1-RNA in semen of men on efficient HAART in the past 4 years of a 2002-2009 survey. *AIDS*, 2010, 24 : 1595-1598.
4. OHL J, PARTISANI M, DEMANGEAT C et al. Altération des marqueurs de la réserve ovarienne chez les femmes infectées par le VIH. *Gynecol Obstet Fertil*, 2010, 38 : 313-317.
5. GUIBERT J, LERUEZ-VILLE M, DULIOUST E et al. Aide médicale à la procréation chez les personnes infectées par le VIH. *Presse Med*, 2008, 37 (6 Pt 2) : 998-1006.
6. PRESTEL T, MEIER-OEHLKE A, Collectif interassociatif TRT-5. L'assistance médicale à la procréation dans le contexte du VIH : point de vue des patients et de leurs associations. *Gynecol Obstet Fertil*, 2007, 35 : 912-916.
7. BUJAN L, HOLLANDER L, COUDERT M et al. CREATHe network. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected : results from the European CREATHe network. *AIDS*, 2007, 21 : 1909-1914.
8. SCAVALLI CP, MANDELBROT L, BERREBI A et al. Twin pregnancy as a risk factor for mother-to-child transmission of HIV-1 : trends over 20 years. *AIDS*, 2007, 21 : 993-1002.
9. BUJAN L, DAUDIN M, MOINARD N et al. Azoospermic HIV-1 infected patients wishing to have children : proposed strategy to reduce HIV-1 transmission risk during sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection : Case Report. *Hum Reprod*, 2007, 22 : 2377-2381.
10. BRIAT A, DULIOUST E, GALIMAND J, et al. Hepatitis C virus in the semen of men coinfecting with HIV-1 : prevalence and origin. *AIDS*. 2005; 19 : 1827-35.
11. PATTERSON KB, LEONE PA, FISCUS SA et al. Frequent detection of acute HIV infection in pregnant women. *AIDS*, 2007, 21 : 2303-2308.
12. WARSZAWSKI J, TUBIANA R, LE CHENADEC J et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*, 2008, 22 : 289-299.
13. TUBIANA R, LE CHENADEC J, ROUZIOUX C et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery : a case-control study nested in the french perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*, 2010, 50 (4) : 585-596.
14. JASSERON C, MANDELBROT L, TUBIANA R et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission : similar access for sub-Saharan African immigrants and for French women? *AIDS*, 2008, 22 : 1503-1511.
15. SHAPIRO RL, HUGHES MD, OGWU A et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med*, 2010, 362 : 2282-2294.

16. European Collaborative Study. Factors associated with HIV RNA levels in pregnant women on non-suppressive highly active antiretroviral therapy at conception. *Antivir. Ther.*, 2010, 15 : 41-49.
17. TOWNSEND CL, CORTINA-BORJA M, PECKHAM CS et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*, 2008, 22 : 973-981.
18. KATZ IT, SHAPIRO R, LI D, GOVINDARAJULU U et al. Risk factors for detectable HIV-1 RNA at delivery among women receiving highly active antiretroviral therapy in the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 54 : 27-34.
19. GINGELMAIER A, GRUBERT TA, KOST BP et al. Mitochondrial toxicity in HIV type-1-exposed pregnancies in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir. Ther.*, 2009, 14 : 331-338.
20. OUYANG DW, SHAPIRO DE, LU M et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS*, 2009, 23 : 2425-2430.
21. KOURTIS AP, SCHMID CH, JAMIESON DJ, LAU J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery : a meta-analysis. *AIDS*, 2007, 21 : 607-615.
22. BROGLY SB, YLITALO N, MOFENSON LM et al. In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children. *AIDS*, 2007, 21 : 929-938.
23. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S, et al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS*. 2008 ; 22 : 2165-77.
24. FOSTER C, LYALL H, OLMSCHIED B et al. Tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy and prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 : is it time to move on from zidovudine ? *HIV Med*, 2009, 10 : 397-406.
25. ARRIVÉ E, CHAIX M, NERRIENET E et al. Tolerance and viral resistance after single-dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. *AIDS*, 2009, 23 : 825-833.
26. AZRIA E, MOUTAFOFF C, SCHMITZ T et al. Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving a lopinavir/ritonavir-containing regimen. *Antivir. Ther.*, 2009, 14 : 423-432.
27. ZORRILLA CD, VAN DYKE R, BARDEGUEZ A et al. Clinical response and tolerability to and safety of saquinavir with low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers and their infants. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 : 2208-2210.
28. FORD N, MOFENSON L, KRANZER K, MEDU L et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy : a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS*, 2010, 24 : 1461-1470.
29. BRIAND N, MANDELBROT L, LE CHENADEC J et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. *AIDS*, 2009, 23 : 1235-1243.
30. WILLIAMS PL, MARINO M, MALEE K et al. Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics*, 2010, 125 : 250-260.
31. BURGARD M, JASSERON C, MATHERON S et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *CID* (sous presse).
32. BOER K, ENGLAND K, GODFRIED MH et al. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission : changing practices in Western Europe. *HIV Med* [Internet]. 2010 Jan 4 [cité 2010 Fév 20].
33. MANDELBROT L, JASSERON C, EKOUKOU D et al. Amniocentesis and Mother-to-Child HIV Transmission in the ANRS French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200 : 160. e1-9.
34. COFFIE PA, EKOUEVI DK, CHAIX M et al. Maternal 12 Month Response to Antiretroviral Therapy following Prevention of Mother to Child Transmission of HIV Type 1, Ivory Coast, 2003-2006. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 : 611-621.
35. GINGELMAIER A, EBERLE J, KOST BP et al. Protease Inhibitor-Based Antiretroviral Prophylaxis during Pregnancy and the Development of Drug Resistance. *Clin. Infect. Dis*, 2010, 50 : 890-894.
36. DELAUGERRE C, CHAIX ML, BLANCHE S et al. Perinatal acquisition of drug-resistant HIV-1 infection : mechanisms and long-term outcome. *Retrovirology*, 2009, 6 : 85.
37. PAREDES R, CHENG I, KURITZKES DR, TUOMALA RE. Postpartum antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected women receiving pregnancy-limited antiretroviral therapy. *AIDS*, 2010 Jan 2, 24 : 45-53.
38. CHASELA CS, HUDGENS MG, JAMIESON DJ et al. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *N Engl J Med*, 2010, 362 : 2271-2281.
39. GRAY GE, URBAN M, CHERSICH MF et al. A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. *AIDS*, 2005, 19 : 1289-1297.
40. ENGLAND K, THORNE C. European Collaborative Study. Use of neonatal antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission of HIV is decreasing in Western Europe. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 : 1797-1800.
41. McARTHUR MA, KALU SU, FOULKS AR et al. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28 : 1127-1129.