

8

Infection par le VIH et procréation

Au cours de la dernière décennie, des progrès spectaculaires ont été accomplis concernant la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant et l'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour les couples touchés par le VIH. Les données récentes de cohortes prospectives confortent les recommandations de 2006 sur l'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse et sur l'AMP dans ce contexte à risque viral.

Malgré l'expérience croissante, des questions difficiles continuent à se poser. D'une part, l'utilisation des antirétroviraux dans le contexte de la procréation progresse plus rapidement que les connaissances sur leur toxicité. D'autre part, on note des insuffisances d'accès aux soins, qui concernent aussi bien la problématique de la précarité que l'offre de soins, notamment dans le domaine de l'AMP.

Ce chapitre aborde successivement le dépistage, indispensable à l'accès aux soins, le désir d'enfant et la préparation d'une grossesse, l'interruption volontaire de grossesse, la prise en charge des femmes enceintes, la prévention chez le nouveau-né et l'assistance médicale à la procréation.

DÉPISTAGE DU VIH ET PROCRÉATION

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

Les médecins qui rencontrent les hommes et femmes en âge de procréer, notamment les gynécologues, obstétriciens et généralistes, doivent être sensibilisés à l'importance de ce dépistage, formés à la manière de le proposer pour en favoriser l'acceptation, et doivent savoir quelles informations et conseils élémentaires prodiguer aux patients lors de la remise du résultat, que celui-ci soit positif ou négatif. Le dépistage des infections 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 transmission mère-enfant (TME) (AIIb) [1]. Aujourd'hui encore, un tiers 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 : « À 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. » La proposition de test ainsi que le rendu du résultat ne sont pas, malheureusement, toujours effectués dans le cadre d'une consultation permettant information et éducation des patientes.

Un débat oppose les partisans de conserver le caractère volontaire et ceux d'un dépistage obligatoire dans l'intérêt de l'enfant. Le Conseil national du Sida s'est prononcé le 14 mars 2002 contre son caractère obligatoire. Au vu des aspects éthiques et de santé publique, le groupe d'experts réaffirme l'importance de « convaincre plutôt que contraindre » les femmes enceintes au dépistage du VIH.

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 p. 100 de refus en métropole, 0,5 p. 100 dans les DOM) et représente une situation exceptionnelle parmi les enfants infectés [2].

Afin de détecter les séroconversions en cours de la grossesse, il est recommandé de proposer le dépistage une deuxième fois au cours de la grossesse, conformément à l'avis du Conseil national du Sida, aux femmes séronégatives exposées à un risque particulier. Cette recommandation est trop peu suivie en pratique et doit être mieux diffusée [3]. Le test doit être proposé à la visite du 6^e mois (en même temps que le dépistage obligatoire de l'hépatite B) aux femmes :

- dont le partenaire ou le conjoint est infecté par le VIH ;
- débutant une prise en charge à un stade avancé de la grossesse ;
- ayant précédemment refusé le dépistage du VIH ;
- dont le partenaire ou le conjoint n'a pas effectué un test de dépistage à l'occasion de cette grossesse (*voir* paragraphe suivant) ;
- ayant des partenaires multiples.

Si le risque semble élevé, un contrôle supplémentaire peut être proposé à l'accouchement.

Lors de l'accouchement

Chez une femme qui n'a pas bénéficié d'un test VIH en cours de grossesse, il est recommandé de proposer systématiquement un dépistage lors de l'accouchement. C'est notamment le cas pour les femmes non suivies pour leur grossesse ou à risque d'exposition pendant la grossesse. Un test rapide sera effectué, en prévenant la femme de la possibilité d'un faux positif [4]. Dans tous les cas, la femme doit être informée des résultats du test, et le test rapide doit être confirmé par un test ELISA sur un deuxième prélèvement, sans retarder la prise en charge urgente.

Chez les futurs pères et partenaires de la femme enceinte

Il est recommandé de proposer systématiquement un sérodépistage du VIH à tout conjoint ou partenaire d'une femme enceinte. 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 pour le succès de ce dépistage. Il est urgent de promouvoir ce dépistage auprès des médecins et auprès du public.

Lors de l'examen prénuptial et préconceptionnel

La découverte d'une séropositivité avant une éventuelle grossesse permet de préparer sa prise en charge dans de meilleures conditions. Ainsi, toute consultation où un médecin reçoit une femme ou un couple désireux d'avoir un enfant doit permettre d'informer sur l'infection par le VIH et de proposer son dépistage.

Dans le cadre des traitements d'infertilité

Avant toute AMP, les lois de bioéthique obligent aux dépistages de la syphilis, de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH. Ces recommandations doivent également être appliquées lors de toute exploration et traitement d'une stérilité. La détermination du statut sérologique vis-à-vis de la rubéole et de la toxoplasmose est également souhaitable. En cas de séropositivité pour le VIH ou d'hépatite virale chronique (y compris le portage chronique de l'antigène HBs), le couple peut être orienté vers une prise en charge adaptée faisant, si nécessaire, intervenir un centre d'AMP avec un circuit pour les risques viraux.

Dans le cadre d'une IVG

Il est recommandé de rechercher les principales infections sexuellement transmissibles (IST), dont le VIH, chez les femmes qui demandent une IVG. La séroprévalence du VIH est en effet quatre fois plus élevée chez les femmes enceintes lors d'une IVG que lors d'une grossesse poursuivie (enquête Prévagest). La demande d'IVG est donc une circonstance importante pour informer ces femmes sur l'infection par le VIH, sur ses modes de transmission, sur l'importance du dépistage, sur la prévention et sur la contraception.

DÉSIR D'ENFANT

Avoir des enfants fait partie des aspirations légitimes de nombreux hommes et femmes infectés par le VIH. Dans l'enquête VESPA, 33 p. 100 des femmes et 20 p. 100 des hommes hétérosexuels déclaraient avoir un désir d'enfant. Ce projet d'enfant pose des questions spécifiques, liées au pronostic de l'infection par le VIH et par d'éventuelles co-infections, aux indications thérapeutiques et au choix des traitements, aux modalités de la conception.

Dans tous les cas, les couples ou les individus qui manifestent leur préoccupation vis-à-vis d'une procréation future doivent recevoir des informations et conseils adaptés à leur situation et, si nécessaire, une prise en charge plus spécialisée : consultation gynécologique préconceptionnelle, voire consultation d'une équipe d'AMP. Il faut rappeler que la fertilité de la femme diminue à partir de 35 ans et qu'il a été décrit des cas de dysfonction ovarienne précoce avant 40 ans chez des femmes infectées par le VIH [5].

Un objectif fondamental est la prévention de la transmission sexuelle dans 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 est la méthode de référence, qui assure une sécurité optimale.

Certaines équipes européennes proposent le recours à des rapports non protégés, en affirmant que le risque de transmission est négligeable dans certaines conditions : traitement anti-rétroviral pris avec une observance parfaite, charge virale plasmatique indétectable depuis plus de 6 mois et absence de toute autre infection sexuellement transmissible [6]. Un protocole est en cours avec ajout d'une prophylaxie pré- et post-exposition chez la femme exposée [7]. Dans l'état actuel des connaissances sur les conditions de la transmission sexuelle du

VIH, la majorité des experts français, de même que le Conseil national du Sida et l'Onusida/OMS, ne conseillent pas cette approche aux couples ayant un désir d'enfant. En effet :

- les virologues font état de la présence de virus détectable dans 5 à 10 p. 100 des liquides séminaux d'hommes ayant durablement une charge virale indétectable dans le sang ; certains chercheurs ont mis en évidence du virus capable de réplication persistant dans des cellules séminales [8] ;

- l'existence d'infections génitales ou d'inflammation génitale, parfois quiescentes, est un facteur d'augmentation du risque de transmission difficile à contrôler chez un couple sur le long terme ;

- le risque de transmission est sans doute faible, mais il n'est pas nul et l'AMP est un moyen fiable de réduire davantage ce risque ;

- lorsque la fertilité est bonne, l'AMP donne de bons résultats. Lorsque la fertilité est altérée, l'AMP est moins souvent couronnée de succès mais les rapports sexuels non protégés ne permettent pas non plus d'obtenir une grossesse facilement.

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. 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.

Dans le cas où un couple dûment informé refuse l'AMP et demande une aide pour des rapports programmés, certains praticiens peuvent considérer qu'il s'agit d'une réduction de risques et procéder à une évaluation comportant :

- l'efficacité et l'observance du traitement antirétroviral ;
- l'absence d'IST ou d'inflammation du tractus génital ;
- l'absence d'infertilité masculine ou féminine patente ;
- 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) ;
- l'évitement des irritations des muqueuses (emploi d'un gel lubrifiant à base d'eau ne contenant pas de spermicide ; rapports sans brutalité).

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. Cela ne doit pas aller à l'encontre des campagnes de prévention.

La recherche du VIH dans le liquide séminal est envisagée par certains spécialistes afin de donner aux couples une information plus précise que la charge virale plasmatique. Toutefois, cette recherche n'est pas validée ni prise en charge par l'assurance maladie hors du contexte spécifique de l'AMP, et ne fait donc pas l'objet d'une recommandation à ce jour. Il faut rappeler en outre que l'excrétion virale peut varier dans le temps [9].

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.

Prise en charge préconceptionnelle de la femme

L'éventualité d'une grossesse est parfois formulée par la patiente, mais n'est pas toujours explicite. Elle doit être prise en compte chez toute femme en âge de procréer et, sans y voir une incitation, il est important d'aborder précocement l'éventuel désir d'enfant, pour anticiper une prise en charge adaptée. Lorsqu'un projet d'enfant est exprimé par la femme ou le couple, l'orientation vers une consultation gynécologique préconceptionnelle permet de faire le lien entre ce projet et le suivi de l'infection.

Évaluation initiale

Elle doit tenir compte de plusieurs éléments :

- la situation médicale : état clinique et immunovirologique actuel, mais aussi les antécédents, en recueillant notamment le nadir des CD4 et leur évolution ;

- les traitements antirétroviraux actuels, mais aussi l'historique (avec motifs de changements, intolérances, tests génotypiques de résistance) ;
- le statut VHC et VHB ;
- le contexte supposé de fertilité : antécédents de grossesse, notion de stérilité du couple, âge de la femme ;
- la situation de couple, la connaissance de la séropositivité par le conjoint, le statut sérologique du partenaire.

Informations sur la grossesse

Le praticien doit informer le plus complètement possible le couple sur les risques particuliers :

- 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 moyens de prévention sont efficaces, notamment les traitements antirétroviraux qui sont indispensables ;
- ces traitements comportent des risques d'effets indésirables pour la mère et son enfant, nécessitant un suivi régulier ;
- le suivi régulier de la mère tout au long de la grossesse, et en particulier le contrôle de l'observance thérapeutique, sont essentiels pour obtenir et maintenir une charge virale indétectable et prévenir la transmission à l'enfant ;
- le suivi régulier de l'enfant pendant les premières années de vie est nécessaire pour savoir si l'enfant est infecté ou non et surveiller l'éventuelle toxicité des antirétroviraux.

Choix des stratégies thérapeutiques

Plusieurs situations thérapeutiques sont possibles au vu de la grossesse (*voir plus loin*, « Grossesse »), dont les grandes lignes sont :

- la patiente n'est pas traitée et ne nécessite pas de traitement : le traitement sera débuté en cours de grossesse ;
- la patiente n'est pas traitée et doit commencer un traitement antirétroviral : il faut choisir des molécules compatibles avec une grossesse et, si possible, s'assurer de la tolérance et de l'efficacité du traitement avant de débiter la grossesse ;
- la patiente est traitée, son traitement est efficace et compatible avec la grossesse : ce traitement doit être poursuivi ;
- la patiente est traitée mais ses résultats ne sont pas optimaux (charge virale non contrôlée, $CD4 < 200/mm^3$) : il faut évaluer les causes de l'échec (observance, résistances, sous-dosages, interactions, etc.) et adapter le traitement ;
- la patiente reçoit un traitement déconseillé en cas de grossesse : on le remplacera par un traitement compatible, sans compromettre son efficacité, en fonction des antécédents et du profil de résistance.

Préparation de la grossesse

Comme pour toute femme, la préparation de la grossesse est l'occasion de vacciner contre la rubéole (en l'absence de déficit immunitaire franc) si la sérologie est négative, de proposer la vaccination VHB aux femmes non immunisées pour ce virus, de prescrire une supplémentation en acide folique (0,4 mg/j 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 la consommation d'alcool, du tabac et d'autres drogues.

Place de l'auto-insémination

Lorsque la femme est infectée par le VIH, l'auto-insémination permet d'éviter tout risque de transmission virale de la femme à l'homme.

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.

Il faudra tenir compte de l'âge 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 avancé (> 38 ans), un bilan initial de fertilité est recommandé d'emblée.

Situations où une grossesse est déconseillée

Plutôt que des contre-indications formelles et définitives, il existe des situations préoccupantes qui doivent faire l'objet de mises en garde fortes auprès de la patiente :

- maladie aiguë en cours (infection opportuniste ou autre) ;
- 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 et/ou charge virale élevée et/ou CD4 inférieurs à 200/mm³ ;
- impossibilité de modifier un traitement antirétroviral comportant des molécules contre-indiquées pendant la grossesse ou pour lesquelles aucune donnée clinique n'est disponible (molécules en développement, par exemple) ;
- situation sociale critique (absence de logement et de ressources...) ;
- alcoolisme ou usage de drogues.

L'avis du médecin pourra d'autant mieux être entendu qu'il proposera simultanément un accompagnement, concerté avec l'ensemble de l'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.

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

L'homme doit être accompagné dans son projet d'enfant en tenant compte de la prévention des risques de contamination virale dans le couple. Il faut encourager une bonne qualité de suivi et d'observance thérapeutique. Lorsqu'une pathologie grave évolutive (directement liée ou non au VIH) compromet le pronostic vital, il faut savoir mettre en garde avec empathie le couple quant aux conséquences possibles pour l'enfant.

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

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

Hépatites virales : co-infection et procréation

Il faut tenir compte et informer des risques de transmission des virus dans le couple et de la mère à l'enfant ainsi que du risque de toxicités médicamenteuses, notamment avec la ribavirine.

Chez la femme

Cas de la 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.

Compte tenu de l'existence d'un traitement potentiellement curatif, il faut envisager de traiter la femme avant la grossesse, 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).

Infection par le VHB

En raison de l'activité de certains antirétroviraux sur le VHB, le choix du traitement doit être fait en concertation avec les hépatologues, selon l'existence d'une indication à traiter ou pas le VHB, et des risques en cas de grossesse de l'adéfovir (contre-indiqué) et du ténofovir (déconseillé).

Chez l'homme

De même que pour le VIH, il n'y a pas de transmission VHC directe père-enfant, la question étant plus discutée pour le VHB, car certaines études suggèrent le risque d'intégration dans le génome cellulaire. 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.

La survenue d'une grossesse sous ribavirine (chez la femme ou l'homme) ne doit pas conduire à une interruption médicale systématique de grossesse, mais à une réflexion au cas par cas.

Quand faut-il adresser un couple pour une aide à la procréation ?

Les deux situations pouvant amener un couple à demander une AMP dans un contexte de séroposivité VIH sont la prévention de la transmission virale dans le couple et le traitement d'une stérilité (*voir plus loin*). Il faut noter que l'AMP implique directement les médecins, qui ont la responsabilité d'accepter ou de refuser la demande en l'état actuel de la situation, dans le contexte des lois de bioéthique.

Demande d'adoption

L'adoption d'un enfant peut être envisagée lorsque tous 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 sa séroposivité lors d'une demande d'agrément, et celle-ci n'est en aucun cas mentionnée sur le certificat médical d'aptitude. Il faut se renseigner sur les démarches auprès de la DDASS. Les conjoints doivent être mariés pour une adoption 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.

INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (IVG)

Des données déjà anciennes indiquent que la proportion d'IVG chez les femmes infectées par le VIH est du même ordre que dans la population générale. L'infection par le VIH ne constitue plus un motif d'interruption médicale de grossesse, sauf dans des 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.

En France, l'IVG est autorisée jusqu'à 14 semaines. La séropositivité pour le VIH ne doit pas être un obstacle à l'accès à l'IVG, ni modifier le choix de la méthode d'interruption de grossesse. 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.

Si la séropositivité est découverte au moment de l'IVG, la femme devra être adressée à un service spécialisé dans la prise en charge du VIH. Dans tous les cas, une contraception appropriée devra lui être proposée (voir Chapitre 6).

GROSSESSE

Chez une femme sans indication thérapeutique au long cours, le traitement antirétroviral est toujours nécessaire pour la prévention de la TME. Lorsqu'un traitement est nécessaire pour sa propre santé, il doit obéir aux mêmes règles qu'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. 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 quelques années, un large consensus est établi pour utiliser les multithérapies dans cette indication, quel que soit l'état immunovirologique 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 [10].

Toutefois, le choix des molécules antirétrovirales et le choix du moment de leur introduction durant la grossesse n'est pas simple, car la plupart des données disponibles sont issues d'études d'observation et manquent soit de puissance, soit de recul pour conclure quant au rapport bénéfices/risques 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 relève 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 de la littérature

Données épidémiologiques françaises

D'après les données de l'Enquête périnatale française (EPF), cohorte prospective prospective promue par l'ANRS, le nombre d'accouchements de femmes infectées par le VIH a plus que

doublé en une décennie. Le nombre d'inclusions dans cette cohorte est de plus de 1 000 par an depuis 2000 et, en estimant qu'elle rassemble près de 70 p. 100 des accouchements de femmes infectées par le VIH, il y aurait environ 1 500 accouchements par an. Cela correspond à une séroprévalence en France de l'ordre de 2 pour 1 000 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 (TME)

Grâce notamment aux traitements antirétroviraux, la TME du VIH-1 a été fortement réduite en France, se stabilisant entre 1 et 2 p. 100 (contre 15-20 p. 100 en l'absence de traitement). Cela représente une quinzaine de cas de transmission mère-enfant par an. À 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 (voir paragraphes « Dépistage » et « Situations particulières »).

Les échecs de la prévention sont essentiellement liés à l'absence de prise en charge ainsi qu'à des échecs thérapeutiques.

L'accès aux soins, notamment au suivi prénatal précoce et régulier, peut encore être problématique, notamment pour les femmes étrangères en situation irrégulière 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 p. 100 des femmes ne reçoivent aucun traitement pendant la grossesse ; il s'agit principalement de refus de traitement.

Les cas résiduels de transmission chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse ont été récemment analysés [10]. Cette TME est encore de l'ordre de 1 p. 100 dans l'EPF. Parmi ces cas de transmission, il a été mis en évidence plusieurs facteurs de risque :

- des complications obstétricales, notamment un accouchement prématuré ; pour les naissances avant 33 semaines d'aménorrhée, le taux de TME est 6,8 versus 1,2 p. 100 pour les enfants nés à terme ou modérément prématurés ;

- une prise en charge tardive, au 3^e trimestre de la grossesse, voire au moment de l'accouchement (la découverte de l'infection à l'accouchement est toutefois exceptionnelle en France métropolitaine) ;

- un traitement débuté tardivement : 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 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 ;

- des défauts d'observance : un niveau d'ARN VIH-1 plasmatique supérieur à 10 000 copies/ml à l'accouchement, indépendamment du type de traitement, concerne 9 p. 100 des femmes de l'EPF mais est associé à 50 p. 100 des cas de transmission.

Ces données confirment l'importance pronostique de la charge virale plasmatique à l'accouchement chez les femmes traitées. Le taux de TME est de 0,6 p. 100 pour une charge virale VIH-1 inférieure à 1 000 copies/ml (0,3 p. 100 lorsqu'elle est inférieure à 50 copies/ml), de 1,5 p. 100 lorsqu'elle est de 1 000 à 10 000 et de 7,3 p. 100 lorsqu'elle dépasse 10 000 copies/ml. Néanmoins, il n'existe pas de seuil au-dessous duquel le risque est nul. Le niveau de charge virale est le facteur prédictif majeur de transmission.

En l'absence d'essai thérapeutique contrôlé, il est difficile de déterminer l'efficacité relative des différents schémas thérapeutiques. Le taux de TME observé est équivalent que la mère ait reçu une trithérapie incluant un IP, une bithérapie par zidovudine et lamivudine ou une monothérapie de zidovudine. Cela ne signifie pas que les mono- et bithérapies sont aussi efficaces que les multithérapies, mais seulement qu'elles ont été prescrites chez des femmes à plus faible risque de TME. À l'inverse, certaines femmes ayant une prescription

de multithérapie conservent néanmoins une charge virale élevée. Il semble s'agir plus de défauts d'observance que d'échecs thérapeutiques. Cela explique qu'entre 1997 et 2004, bien que la proportion de femmes traitées par multithérapie pendant la grossesse ait augmenté de 2 à 77 p. 100, le taux de TME n'ait pas diminué de façon significative.

Concernant le mode d'accouchement, les données de l'EPF [10] ne mettent pas en évidence d'effet protecteur de la césarienne programmée en cas de charge virale plasmatique maternelle basse (< 1 000 copies/ml). Il n'est pas pour autant possible de déterminer un seuil au-dessous duquel la césarienne n'aurait plus aucun effet protecteur. Ces résultats concordent avec ceux des ACTG aux États-Unis, mais pas avec ceux d'une étude de cohorte européenne [11]. Il faut rappeler que l'effet protecteur de la césarienne programmée a été clairement démontré dans une population de femmes ne recevant pas d'antirétroviraux et de femmes recevant une prophylaxie par zidovudine en monothérapie avec un taux de TME de l'ordre de 1 p. 100 [12]. La césarienne expose la mère à une morbidité, notamment infectieuse, accrue par rapport à la voie basse, surtout s'il s'agit d'une césarienne en urgence dont l'effet bénéfique n'a jamais été démontré sur la transmission virale.

Tolérance des antirétroviraux pendant la grossesse

Les données cliniques pour chaque molécule dépendent avant tout de leur ancienneté et 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 faille renoncer à l'utilisation d'un produit. Les données sont réactualisées périodiquement sur le site américain HIVinfo [13].

Toxicité pour la mère

- *Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)*. Leur toxicité mitochondriale peut être responsable d'acidose lactique avec une stéatose et/ou une pancréatite au 3^e trimestre de la grossesse ; ces femmes recevaient des traitements au long cours par l'association stavudine + didanosine ou, dans un cas, stavudine + lamivudine. L'association stavudine + didanosine est donc contre-indiquée durant la grossesse. Les effets indésirables de la zidovudine sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment anémie et neutropénie. Les données disponibles de pharmacovigilance concernant l'abacavir ne montrent 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 à évaluer, le principal effet indésirable hors grossesse étant la toxicité rénale.

- *Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)*. La névirapine comporte des risques de toxidermie et d'hépatotoxicité, qui surviennent durant les premières semaines du traitement. Le risque de toxidermie est 5 à 7 fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes, de même que le risque d'hépatotoxicité, qui est 10 fois plus élevé chez les femmes ayant plus de 250 CD4/mm³. Des cas mortels de toxidermie et d'hépatite, liées à l'initiation d'un traitement (hors monodose) par névirapine pendant la grossesse, ont été rapportés et la font donc déconseiller. 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 habituel d'intolérance au glucose ou de diabète, lequel est favorisé par un traitement comportant des IP, bien que les résultats des études de cohortes américaines ne soient pas concordants [14].

- *Prématurité et multithérapie*. Le risque de prématurité associé à la prise de multithérapie pendant la grossesse, initialement décrit par des équipes européennes, n'est pas retrouvé dans d'autres cohortes, notamment dans l'EPF [15]. Il est probable que les premières données sur ce possible lien étaient liées à des biais d'interprétation, les femmes les plus avancées dans la maladie étant initialement plus souvent traitées par multithérapie.

Toxicité pour l'enfant

- **Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI).** Toutes ces molécules traversent le placenta. Malgré des tests de tératogénicité positifs chez l'animal pour l'abacavir, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine, aucune augmentation du taux de malformations n'a été signalée chez les nouveau-nés exposés.

L'anémie est fréquente, ainsi que la neutropénie, après exposition à des traitements comportant la zidovudine, mais en règle réversible à l'arrêt de la prophylaxie. Toutefois, une inhibition modérée mais durable de l'hématopoïèse (polynucléaires, lymphocytes, plaquettes) pendant plusieurs années est retrouvée dans différentes cohortes [16]. La physiopathologie en est inconnue. L'atteinte multilignée évoque une atteinte de la cellule souche hématopoïétique. L'évolution à très long terme reste à évaluer.

L'interaction de certains INTI avec l'ADN mitochondrial est bien étudiée, de même que ses conséquences cliniques [17]. Une hyperlactatémie significative est fréquente, le plus souvent asymptomatique, habituellement réversible à l'arrêt du traitement. Elle est isolée ou associée à une élévation des LDH, CPK, transaminases et/ou lipase. Dans la cohorte française, 0,3 à 1 p. 100 des enfants exposés à la zidovudine ou à l'association zidovudine + lamivudine présente une symptomatologie clinique, biologique, radiologique compatible avec un dysfonctionnement mitochondrial persistant [18-20]. L'essentiel de la symptomatologie est neurologique (hypertonie, retard cognitif, convulsions, troubles du comportement). L'évolution à long terme de ces symptômes est inconnue. Le risque semble plus important après une exposition à l'association zidovudine + lamivudine qu'avec la zidovudine seule.

Il n'est pas toujours aisé d'établir un lien entre une symptomatologie neurologique inexplicquée et l'exposition in utero à la zidovudine. Une évaluation en milieu spécialisé est nécessaire. L'impact des autres analogues nucléosidiques, seuls ou en association, reste à étudier.

Une autre préoccupation quant à l'utilisation des analogues nucléosidiques concerne leur possible génotoxicité puisque tous ont – à des degrés divers – des interactions avec l'ADN humain [21, 22]. Leurs conséquences éventuelles sont inconnues à ce jour.

Ainsi, plusieurs anomalies biologiques témoignant de cette génotoxicité sont-elles retrouvées chez des enfants asymptomatiques. Leur signification clinique est encore inconnue. Le risque de cancer a été étudié récemment à large échelle dans la cohorte EPF. Il n'est pas différent de celui attendu dans une population du même âge avec un recul d'environ 5 ans, que l'enfant ait été exposé à la zidovudine seule ou en association avec la lamivudine. Un risque accru lié à l'exposition à d'autres analogues nucléosidiques demande à être confirmé, le nombre de femmes et d'enfants concernés et le recul sont limités.

De façon générale, il est important de rappeler que les molécules de cette classe ont, chez l'adulte et l'enfant traités au long cours, des profils de toxicité assez différents malgré leur parenté structurelle. Il est donc possible que leur impact sur le fœtus soit aussi différent. Ainsi, la proportion croissante de patientes traitées par ténofovir ou par l'association fixe ténofovir-emtricitabine nécessite une vigilance particulière. Un risque potentiel de toxicité rénale et de troubles de l'ossification justifie une évaluation spécifique dont les modalités sont à préciser.

- **Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI).** L'efavirenz est contre-indiqué dès la conception en raison du risque malformatif pour le système nerveux central. Chez l'enfant, plusieurs observations de malformations, en particulier du tube neural, ont été rapportées pendant le 1^{er} trimestre de grossesse, sans que l'on puisse affirmer un lien de causalité.

Les données sur la névirapine concernent surtout la monodose [23, 24], qui passe bien la barrière placentaire. Les effets sur le fœtus en cas de traitement au long cours durant la grossesse n'ont pas été étudiés.

- **Inhibiteurs de protéase (IP).** Le passage transplacentaire est généralement faible mais diffère selon les molécules. Les données de cancérogenèse animale sont positives

pour toutes les molécules pour lesquelles ce paramètre a été testé. Au vu des données disponibles, la tératogénicité animale est considérée comme inexistante ou non significative. Aucune anomalie morphologique n'a été repérée jusqu'à présent dans les différentes cohortes.

Les données de tolérance concernant les IP récemment disponibles (atazanavir, tipranavir, darunavir) sont insuffisantes. Du fait du passage transplacentaire de la bilirubine libre, les conséquences d'une hyperbilirubinémie liée à l'atazanavir chez la mère doivent faire l'objet d'une vigilance accrue chez le nouveau-né exposé.

- *Inhibiteurs de fusion.* L'enfuvirtide ne passe pas le placenta et ne devrait donc pas avoir d'effet indésirable sur le fœtus [25]. L'expérience clinique est limitée.
- *Nouvelles familles d'antirétroviraux.* Pour les inhibiteurs de CCR-5 (maraviroc) et inhibiteurs de l'intégrase (raltégravir), il n'a pas été rapporté d'étude chez la femme enceinte. L'absence de données impose actuellement la prudence et ces médicaments ne sont pas recommandés pendant la grossesse.

Pharmacologie des antirétroviraux 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 les molécules étudiées : indinavir, nelfinavir et lopinavir/r (voir Chapitre 11). Elle n'implique pas une augmentation systématique des posologies dans cette population.

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.

Co-infection par les virus des hépatites

VHC

En cas de co-infection par le VIH, le taux de transmission mère-enfant du VHC est d'environ 14 p. 100, alors qu'il est de 4 p. 100 en cas de mono-infection. Il est possible que le traitement du VIH diminue la transmission du VHC, mais cela reste à démontrer. Ainsi l'enfant né d'une mère co-infectée a-t-il aujourd'hui plus de risque d'être contaminé par le VHC que par le VIH. Une virémie VHC élevée est un facteur de risque de transmission du VHC. Aucune mesure prophylactique n'a démontré formellement son utilité pour prévenir cette transmission, y compris la réalisation d'une césarienne programmée.

VHB

Le risque de TME est très élevé ; il est fonction de la virémie VHB. La prévention par la sérovaccination de l'enfant à la naissance est efficace dans plus de 95 p. 100 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. La lamivudine a été utilisée en prophylaxie de la TME du VHB chez des patientes mono-infectées ayant une virémie très élevée, mais son efficacité n'a pas été démontrée.

Recommandations 2008 pour la prévention de la TME

Traitement antirétroviral

Le traitement relève d'une décision collaborative, multidisciplinaire, qui ne doit jamais 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, en choisissant autant que possible les médicaments sans toxicité avérée pour elle et pour l'enfant. Lorsqu'un traitement potentiellement toxique ou tératogène est nécessaire, il faut en informer la patiente et renforcer la surveillance.

Lorsque le traitement est prescrit spécifiquement pour prévenir la TME, il se doit d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable, inférieure à 50 copies/ml au dernier trimestre.

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.

Pour le succès de la prise en charge, 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 infection par le VIH à leur compagnon de le faire, et les accompagner dans cette démarche. Outre le risque de transmission virale dans le couple, le secret pose des problèmes parfois 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 ? (Tableau 8-1)

On choisira habituellement une multithérapie comportant deux INTI et un IP.

Les deux INTI sont classiquement la zidovudine et la lamivudine sauf cas particuliers (*voir plus loin*, « Résistance du virus maternel aux antirétroviraux »). Les données concernant le ténofovir pendant la grossesse sont insuffisantes pour l'instant, et l'on ne peut recommander à l'heure actuelle l'utilisation de cette molécule si d'autres choix sont possibles. L'initiation de l'abacavir n'est pas recommandée en première intention en raison du risque de syndrome d'hypersensibilité, même s'il ne semble pas accru au cours de la grossesse ; elle doit être précédée de la recherche de l'allèle HLA-B57. L'association de trois INTI n'est pas recommandée en raison du risque additif de toxicité mitochondriale chez le fœtus. Enfin, 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.

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 disponible en 2008. En cas de remise sur le marché, son intérêt résiderait dans les rares cas d'intolérance sévère au ritonavir. On ne dispose pas de données suffisantes sur les IP plus récentes : atazanavir/r, fosamprénavir/r, tipranavir/r et darunavir/r.

L'initiation d'une multithérapie incluant un INNTI n'est pas recommandée si d'autres choix sont possibles. L'utilisation, dans ces conditions, de la névirapine comporte un risque sérieux de toxicité hépatique et/ou cutanée au cours de la grossesse. L'efavirenz est contre-indiqué au 1^{er} trimestre de grossesse pour son risque malformatif. Son utilisation à partir du 2^e trimestre n'a pas été étudiée.

Quand débiter le traitement ?

Les données de l'EPF montrent que le taux de TME est plus élevé lorsque la durée de traitement est inférieure à 12 semaines ou lorsque la charge virale maternelle reste élevée

Tableau 8-I Recommandations pour l'utilisation des antirétroviraux chez la femme enceinte en 2008

ARV	Risques pendant la grossesse	Rationnel	Grade
Recommandations			
INTI			
Zidovudine	Toxicité mitochondriale (IIa) Anémie (Ia)	Fort recul depuis 1994 (IIa) Monothérapie TME 8 p. 100 (Ia) Monothérapie + césarienne TME 1 p. 100 (Ia) Utilisation dans multithérapie	A
Lamivudine	Toxicité mitochondriale (IIa)	Fort recul depuis 1997 (IIa) Bithérapie TME 1 p. 100 (IIa) Utilisation dans multithérapie	A
IP/r			
Lopinavir/r	Sous-dosage possible (3 ^e trimestre) (IIb)	Puissance virologique IP le plus utilisé actuellement chez la femme enceinte dans les cohortes (IIb)	B
Saquinavir/r		Bonne tolérance (IIa)	B
Alternatives			
INTI			
Didanosine	Acidose lactique (stavudine- didanosine)	Phase II et cohortes (IIa)	B
Abacavir	Hypersensibilité de 5 p. 100 à l'initiation Recherche allèle HLA-B57*01	Peut remplacer la zidovudine si contre- indication	B
Stavudine	Acidose lactique (stavudine + didanosine ou + lamivudine)	Recul dans les cohortes pour l'association stavudine + lamivudine (IIb)	B
IP/r			
Indinavir/r	Sous-dosages possibles (3 ^e trimestre) (IIb)	Molécule relativement ancienne Quelques données de cohortes (IIb)	B
Fosamprénavir/r	Expérience avec amprénavir		C
INNTI			
Névirapine	Toxidermie/cytolyse hépatique à l'initiation (IIa) Pas de bénéfice surajouté à une multithérapie (Ia) Risque de résistance (Ia)	Utilisation large au plan mondial Efficacité monothérapie monodose (Ia) Zidovudine + névirapine monodose : TME 2 p. 100 (Ia) Prophylaxie TME de « rattrapage » Poursuite d'un traitement antérieur à la grossesse OK	A
Inhibiteur de fusion			
Enfuvirtide	Peu de données Voie injectable Contexte de virus multirésistant	Traitement de virus multirésistant Peu de toxicité Pas de passage placentaire	C

suite du tableau page suivante ►

Tableau 8-I (suite)

Données insuffisantes (III)			
INTI			
Ténofovir	Tubulopathie Déméralisation osseuse chez l'enfant et dans modèle animal	Bonne tolérance à court terme chez l'adulte	C
Trizivir	Toxicité mitochondriale possiblement > mono- ou bi-INTI	Observance	C
Emtricitabine	Peu de données	Proche de la lamuvudine	C
IP/r			
Atazanavir/r	Hyperbilirubinémie chez le fœtus et le nouveau-né		C
Darunavir/r	Pas de données		C
Tipranavir/r	Pas de données		C
Anti-CCR-5			
Maraviroc	Pas de données		C
Anti-intégrase			
Raltégravir	Pas de données		
Toxicité			
INTI			
Association didanosine + stavudine	Acidose lactique pendant grossesse (IIb) Il existe d'autres options moins risquées	Quelques études de phases I/II suggèrent une efficacité comparable à zidovudine + lamivudine (Ib)	A
INNTI			
Efavirenz	Térogénicité animale Anomalies du tube neural humain (IIb) (Seul antirétroviral contre-indiqué au 1 ^{er} trimestre)	Possible utilisation après le 2 ^e trimestre (après l'organogenèse, 12 SA), mais pas de recul (III)	A

au 3^e trimestre. Ce risque est particulièrement élevé en cas d'accouchement prématuré avant 7 mois, si la charge virale maternelle n'est pas contrôlée. Le groupe d'experts confirme la recommandation de 2006 de commencer le traitement :

- au cours du 2^e trimestre (dès 26 SA) en l'absence de risque d'accouchement prématuré ou de charge virale élevée ;
- dès le début du 2^e trimestre (avant 20 SA) en présence d'un facteur de risque d'accouchement prématuré, notamment antécédent de prématurité, grossesse gémellaire, tabagisme ou toxicomanie, conisation du col ;
- de même, au début du 2^e trimestre si la charge virale maternelle est élevée (de l'ordre de 100 000 copies/ml ou plus), pour avoir le temps d'évaluer son efficacité et la tolérance et de l'adapter éventuellement pour atteindre l'objectif d'une charge virale indétectable avant l'accouchement.

Principales situations

La femme est déjà sous traitement antirétroviral

Le traitement est nécessaire pour la santé de la femme.

- Le traitement est efficace virologiquement (charge virale plasmatique < 50 copies/ml) et bien toléré : il n'y a pas lieu d'interrompre, même transitoirement, le traitement. Le traitement sera modifié autant que possible s'il comporte des molécules déconseillées pendant la grossesse : l'efavirenz sera remplacé par un IP/r. Le ténofovir sera remplacé par un autre INTI, sauf nécessité (résistance, risque de rebond VHB...). En cas de trithérapie d'INTI, le troisième agent pourrait être remplacé par un IP/r.

- La charge virale plasmatique est détectable (> 50 copies/ml) : il est nécessaire de réévaluer le traitement avec vérification de l'observance, dosages médicamenteux, test de génotypage de résistance comme en dehors de la grossesse (*voir* Chapitre 15). Les experts recommandent que les femmes en situation d'échec thérapeutique soient prises en charge par des équipes spécialisées incluant un virologue. Dans une telle situation, des combinaisons antirétrovirales adaptées au génotype de résistance et incluant des molécules habituellement non utilisées pendant la grossesse sont envisageables (*voir* Chapitre 13)

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 CD4 < 350/mm³) : le traitement antirétroviral est débuté dès que possible et basé sur une trithérapie de deux INTI et un IP/r (*voir* plus haut). Si l'indication thérapeutique n'est pas urgente, on attendra par précaution 12 SA pour le débiter. Si la patiente est en interruption thérapeutique, une attention particulière doit être apportée aux raisons de celle-ci, notamment aux problèmes d'observance. Il faudra reconstituer l'histoire thérapeutique antérieure afin de choisir le traitement le plus adapté.

- Si la femme n'a pas besoin de traitement pour elle-même, le traitement préventif de TME sera débuté le plus souvent à la fin du 2^e trimestre à 26 SA (*voir* plus haut, « Quand débiter le traitement ? ») L'objectif est d'obtenir une charge virale indétectable dans le 3^e trimestre et avant l'accouchement, quel que soit le traitement.

Il s'agit habituellement d'une trithérapie de deux INTI et un IP/r (*voir* plus haut). Dans le cas particulier d'une femme ayant une charge virale initiale très faible, susceptible de permettre d'atteindre une charge virale indétectable sans multithérapie, il n'y a pas de consensus entre les experts. Certains envisagent toujours de limiter l'exposition médicamenteuse en proposant une bithérapie zidovudine + lamivudine ou une monothérapie de zidovudine associée à une césarienne programmée. De telles stratégies, longtemps appliquées, ne peuvent s'envisager aujourd'hui que dans des cas exceptionnels, après discussion multidisciplinaire, en ayant vérifié qu'il s'agit d'un sous-type VIH-1 bien quantifié par la technique utilisée, et en l'absence de tout déficit immunitaire ou facteur de risque obstétrical [26]. Les données de TME suggèrent fortement que l'obtention d'une charge virale plasmatique indétectable, à condition qu'il y ait un traitement antirétroviral, est plus déterminante pour la TME que le nombre de molécules utilisées pour atteindre cet objectif [10]. Si la charge virale sous traitement reste détectable, il faut alors renforcer le traitement. En 2007, selon les données de l'EPF (<http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/>), seules 1 p. 100 des femmes enceintes ne recevaient qu'une monothérapie par zidovudine, et 1 p. 100 une bithérapie nucléosidique. Un argument contre le choix d'une prophylaxie sans IP/r est le risque de sélection de virus résistants. Si les données virologiques sont rassurantes sur le risque d'apparition de mutants résistants à la zidovudine dans le cadre d'une prophylaxie de la TME, des résistances à la lamivudine sont décrites après prophylaxie par bithérapie lorsque la charge virale est mal contrôlée [27, 28].

Un essai thérapeutique randomisé (ANRS 135 Primeva) est en cours en 2008 pour évaluer la pertinence d'une monothérapie de lopinavir/r pendant la grossesse (en maintenant la zidovudine à l'accouchement et chez le nouveau-né).

Prise en charge tardive

Elle concerne le plus souvent des femmes ne se sachant pas infectées, ou non suivies et non traitées, mais il peut s'agir aussi de femmes traitées, mal suivies et non observantes en situation d'échec thérapeutique. C'est une situation à haut risque, nécessitant la mise en route rapide d'une prophylaxie, mais le degré d'urgence varie selon le moment de la prise en charge.

On peut distinguer trois situations.

- *Prise en charge au 3^e trimestre.* Le traitement sera mis en route sans retard après test de confirmation et information de la femme. Lorsqu'il y a un contexte de grande précarité sociale et/ou psychologique, on doit assurer un suivi rapproché, au besoin par l'hospitalisation ou le suivi à domicile (tel que l'hospitalisation à domicile pour grossesse à risque). Chez les femmes en situation d'échec virologique d'un traitement préalable à la grossesse et de prise en charge retardée, des associations antirétrovirales inhabituelles peuvent être envisagées sous surveillance par des équipes spécialisées et multidisciplinaires.

- *Prise en charge à l'approche du terme.* L'indication thérapeutique peut être posée après information de la patiente sur les résultats de deux tests de dépistage VIH et sans attendre le Western-blot et les résultats immunovirologiques.

Dans tous les cas, la charge virale doit être réduite rapidement. Une trithérapie associant deux INTI (zidovudine et lamivudine) et un IP/r (lopinavir/r) est recommandée. Il est recommandé de ne pas utiliser la névirapine. On dispose de très peu de données cliniques pour justifier l'association à l'enfuvirtide par 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.

Le traitement prophylactique du nouveau-né doit être renforcé (*voir plus loin*).

- *Prise en charge pendant le travail.* La situation peut se produire 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 [23]. Elle expose à un risque élevé d'émergence de virus résistants aux INNTI en cas d'arrêt de traitement immédiat dans le post-partum. Pour diminuer ce risque chez la mère, il est important de prescrire chez la femme une multi-thérapie pendant 2 semaines en post-partum, même en l'absence d'indication thérapeutique au long cours.

Chez l'enfant, un traitement post-exposition intensifié est recommandé (*voir plus loin* « Prise en charge du nouveau-né d'une mère infectée par le VIH »).

Cas de l'infection par le VIH-2

La charge virale est spontanément basse, mais d'interprétation plus délicate que pour le VIH-1 [29]. Les cas de transmission mère-enfant sont rares. Dans la cohorte EPF, le taux de TME, même en l'absence de prophylaxie, est faible (< 1 p. 100) [30]. Dans des études de cohorte en Afrique, le taux peut atteindre 3,5 p. 100.

Cela justifie la recommandation d'un traitement antirétroviral prophylactique. L'autre argument pour la prévention découle des données pour le VIH-1 démontrant, d'une part qu'il n'existe pas de seuil de charge virale maternelle au-dessous duquel le risque de TME devient nul, et d'autre part que pour une même charge virale faible, le taux de transmission était plus bas en présence d'une prophylaxie par zidovudine [26].

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 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 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 12).

Dans tous les cas, l'allaitement au sein est contre-indiqué.

Situations particulières

En cas de *primo-infection documentée* au cours de la grossesse, le risque de transmission, corrélé au niveau de la charge virale plasmatique maternelle, est théoriquement très élevé et justifie la mise en place rapide d'une multithérapie puissante.

Un traitement préventif de TME autre que ceux recommandés pour les situations précédentes 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 pour discuter et décider du traitement optimal et du recours éventuel à des molécules de classes autres que les INTI et les IP, qui peut exceptionnellement être envisagé dans ces situations.

Co-infection VHC ou VHB

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.

Pour le VHB, les indications sont discutées au cas par cas avec l'hépatologue. Si la patiente reçoit déjà un traitement avant la grossesse, la lamivudine (ou l'emtricitabine) sera poursuivie. En cas de traitement comportant du ténofovir ou de l'adéfovir, on discutera au cas par cas de suspendre leur utilisation pendant la grossesse, en raison des incertitudes sur leur risque fœtal, à mettre en balance avec le risque de rebond de la virémie VHB ou de résistance à la lamivudine ; la surveillance mère et enfant sera alors renforcée au plan rénal (tubulopathie) et osseux. Si la femme n'est pas traitée et qu'il n'existe pas d'indication à traiter le VHB, il faut discuter le bénéfice et le risque d'introduire la lamivudine ou l'emtricitabine dans le traitement antirétroviral, en raison du risque de réactivation du VHB chez la mère à l'arrêt du traitement et/ou du risque de résistance du VHB. La prévention de la transmission du VHB repose sur la sérovaccination à la naissance (voir plus haut)

Prophylaxie pendant l'accouchement

La perfusion de zidovudine est toujours recommandée, sauf dans le cas exceptionnel d'un antécédent d'intolérance grave. Les données de l'EPF confirment l'effet préventif de cette perfusion lorsque la charge virale à l'accouchement est élevée (> 10 000 copies/ml) [10]. La posologie est une dose de charge de 2 mg/kg en 1 heure, puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon pendant toute la durée du travail ou de la césarienne, selon les modalités de l'essai princeps ACTG 076/ANRS 024. Le débit peut être accéléré en cas d'urgence. Il n'a pas été possible de démontrer l'impact de la zidovudine pendant l'accouchement lorsque la charge virale est contrôlée.

L'indication de la névirapine intrapartum est limitée aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement.

Choix du mode d'accouchement

Au vu des données existantes, la césarienne programmée n'est pas conseillée lorsque la charge virale est indétectable à 36 semaines d'aménorrhée sous multithérapie, car elle n'apporte aucun bénéfice démontré en termes de prévention de la TME dans ce cas. Elle sera bien sûr réalisée en cas d'indication obstétricale.

La césarienne programmée à 38 SA reste recommandée lorsque la charge virale maternelle n'est pas contrôlée. À défaut de disposer d'un seuil validé, les experts maintiennent la recommandation d'une césarienne si l'ARN VIH-1 plasmatique est supérieur à 400 copies/ml à 36 SA. La césarienne programmée est également conseillée en cas de prise en charge tardive au 8^e-9^e mois.

Aucun bénéfice de la césarienne n'a été démontré une fois que le travail a débuté ou après la rupture des membranes. Lorsqu'une femme dont la charge virale est mal contrôlée consulte 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.

En cas de réticence à la césarienne programmée, il faut essayer de convaincre la mère en faisant intervenir divers intervenants appropriés (psychologue, assistant social, pédiatre, médiatrice ou médiateur, etc.) et prévoir d'intensifier son traitement et le traitement prophylactique du bébé en cas de refus plutôt que de risquer une perte 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, immunovirologique 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 risque, nécessitant, outre le suivi obstétrical mensuel, un suivi rapproché – mensuel – au plan 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 à souligner sont :

- l'importance de la détection et de la prévention de facteurs de risque d'accouchement prématuré. En cas de risque élevé (notamment grossesse gémellaire, antécédent d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive, conisation du col, toxicomanie) ou de menace d'accouchement prématuré, la prévention par les antirétroviraux doit être débutée le plus précocement possible, voire être renforcée, pour une efficacité optimale ;
- la détection et le traitement des IST associées et des vaginoses bactériennes participent à la prévention de l'accouchement prématuré et à celle de la TME du VIH ;
- en cas de co-infection VHC et/ou VHB, il faut apporter à la patiente une information sur le risque de transmission des virus des hépatites ;
- les échographies fœtales sont trimestrielles, comme pour toute grossesse (12, 22 et 32 SA). L'échographie de structure au 2^e trimestre est particulièrement importante en cas d'exposition à l'efavirenz. Elle doit alors être réalisée par un échographiste expert dans la détection des malformations fœtales ;
- les indications éventuelles d'une amniocentèse doivent être soigneusement pesées au vu du risque potentiel, et discutées avec la femme ou le couple. Des données récentes de l'EPF et d'autres équipes européennes suggèrent que le risque de TME lors d'une amniocentèse n'est pas élevé [31]. 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). Si un geste est indiqué, sa réalisation doit être précédée d'une prophylaxie antirétrovirale.

Elle sera débutée au minimum 15 jours avant le geste, ce qui revient en pratique à débiter plus tôt que prévu le traitement préventif de TME qui sera poursuivi jusqu'à l'accouchement. 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. À 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 (BIIb). La corticothérapie maturative avant 34 SA est réalisée si la charge virale maternelle est contrôlée, permettant de différer l'extraction de 24-48 heures. 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 ; il faut s'assurer que le traitement antirétroviral est optimal ;

- le suivi gynécologique doit être poursuivi, y compris pendant la grossesse, notamment le frottis cervical (voir Chapitre 6).

Suivi de l'infection par le VIH pendant la grossesse

Suivi biologique général (Tableau 8-II)

Il doit être plus fréquent qu'en dehors de la grossesse. En l'absence d'anomalie ou d'antécédent particulier, il doit inclure :

- une évaluation de l'efficacité du traitement (mesure du taux de CD4 et de l'ARN VIH plasmatique), 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 mensuelle à partir du 6^e mois de grossesse ;

Tableau 8-II Suivi biologique régulier d'une femme enceinte infectée par le VIH-1. À moduler selon les antécédents, co-infections, événements cliniques médicaux et obstétricaux, ou en cas de traitement par des molécules de deuxième intention (voir Tableau 8-I). Le suivi obstétrical et médical doit être mensuel pendant le 3^e trimestre et comporter l'évaluation de l'observance

	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
Traitement efficace, bien toléré	CD4/ARN VIH ⁽¹⁾ Bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ Glycémie à jeun	CD4/ARN VIH ⁽¹⁾ Bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ Glycémie post-charge ⁽³⁾ à 24 SA	Mensuel : CD4/ARN VIH ⁽¹⁾ Bilan suivi + tolérance ⁽²⁾
Traitement débuté ou modifié en cours de grossesse	Bilan préthérapeutique comportant - bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ - glycémie à jeun - génotype de résistance VIH avant début de traitement	Mensuel : - CD4/ARN VIH ⁽¹⁾ - bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ Glycémie post-charge ⁽³⁾ à 24 SA	Mensuel : - CD4/ARN VIH ⁽¹⁾ - bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ Dosage IP ⁽⁴⁾

(1) En cas d'échec virologique, évaluation clinique, dosages d'IP, test génotypique de résistance.

(2) NFS, plaquettes, transaminases, ALAT, lipase, créatininémie.

(3) Glycémie post-charge (dépistage du diabète gestationnel selon les recommandations usuelles pour la femme enceinte) : O'Sullivan (glycémie après charge de 50 g de glucose) ou test OMS à 75 g.

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

En cas d'élévation des transaminases ou de symptômes cliniques tels que des vomissements au-delà du 1^{er} trimestre, une fatigue intense ou une dyspnée, évaluation clinique et biologique comportant : ASAT/ALAT, bilirubinémie, γ -GT, phosphatases alcalines, LDH, CPK, créatininémie, ionogramme sanguin avec bicarbonates (trou anionique), lactates, voire gaz du sang artériels pour rechercher une acidose lactique.

- 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, etc.). Un avis spécialisé est justifié en cas de perturbation biologique.

La recherche de signes biologiques de cytopathie mitochondriale est nécessaire au moindre doute : bicarbonates, lipase, lactates.

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 chaque trimestre en cas de traitement incluant un IP/r. En cas de trouble glycémique ne se normalisant pas sous régime, un avis spécialisé est nécessaire.

Tests génotypiques de résistance

Les recommandations sont identiques à celles préconisées hors du contexte de la grossesse (voir Chapitre 13). Un test génotypique de résistance est indiqué :

- systématiquement avant mise sous traitement, en l'absence de test antérieur ; en cas de détection d'une souche présentant une résistance à la zidovudine ou la lamivudine, le traitement de la mère devra être adapté, ainsi que celui du nouveau-né (voir plus loin, « Conduite à tenir chez un nouveau-né ») ;
- en cas d'échec virologique avec répllication virale supérieure à 500 copies/ml sous traitement.

Il faut noter que, chez des femmes antérieurement traitées, l'absence de mutations de résistance à distance d'un arrêt thérapeutique ne peut préjuger des molécules antérieurement reçues, particulièrement pour la névirapine.

Il est recommandé d'orienter les femmes ayant un virus multirésistant vers une équipe multidisciplinaire spécialisée pour le VIH (obstétrique, infectiologie, virologie, pédiatrie).

Dosages plasmatiques d'antirétroviraux

Les indications sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse : charge virale détectable, doute sur l'observance, interaction médicamenteuse (voir Chapitre 11). Certains experts préconisent un dosage deux semaines environ après la mise en route d'un traitement, sans toutefois qu'il y ait consensus. Plusieurs travaux récents montrent une diminution des concentrations plasmatiques des IP au 3^e trimestre de grossesse [32]. On ne dispose cependant pas d'études évaluant le bénéfice ou les risques d'une adaptation systématique (le plus souvent une augmentation) de la posologie des IP/r chez une femme traitée au long cours avec une charge virale indétectable. L'intérêt d'un dosage systématique au 3^e trimestre dans cette situation reste donc controversé.

Évaluation de l'observance et soutien de la femme

L'importance de l'observance doit être abordée à chaque consultation, tout particulièrement lors du diagnostic de grossesse (si la patiente est déjà traitée) ou du début de traitement (s'il est initié en cours de grossesse) et en fin de grossesse.

Les effets indésirables, en particulier digestifs, doivent être prévenus ou pris en charge en tenant compte des médicaments possibles au cours de la grossesse et de leurs interactions potentielles avec le traitement antirétroviral.

Il est essentiel d'évaluer la situation sociale et administrative d'une part, relationnelle et psychologique d'autre part, et d'apporter, si besoin, le soutien nécessaire afin que la grossesse et le suivi médical se déroulent dans les meilleures conditions possibles.

Si le dialogue avec la patiente ou la connaissance de sa situation laissent craindre des difficultés d'observance, l'attention doit être renforcée, et il faut impliquer, outre le médecin, le travailleur social, infirmier, pharmacien ou psychologue formé au soutien à l'observance, parfois des médiateurs/trices. Il convient de s'assurer de la compréhension du traitement et de ses modalités de prise, ainsi que de leur compatibilité avec les conditions de vie de la patiente. 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

Adaptation du traitement antirétroviral

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

- *Il n'existait pas d'indication thérapeutique pour la femme elle-même :*

- le traitement antirétroviral peut être arrêté après l'accouchement. Si ce traitement comportait de la névirapine dont la demi-vie est longue, seule celle-ci est interrompue en premier et 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. Le traitement antirétroviral, s'il est actif sur le VHB, notamment la lamivudine, sera maintenu en fonction de la situation hépatique de la mère. En cas d'arrêt, un suivi rapproché des transaminases à 1 et 3 mois est recommandé ;
- la femme sera revue pour le suivi de son infection par le VIH avec un bilan dans un délai de 1 à 2 mois après l'accouchement.

- *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 réadaptée dans la semaine qui suit l'accouchement si elle avait été modifiée pendant la grossesse. La femme sera revue à un mois avec un bilan comportant un dosage plasmatique de l'IP/r, puis selon un rythme habituel de suivi (*voir* Chapitre 6) ;
- si certains antirétroviraux avaient été changés en raison d'une contre-indication pendant la grossesse, le traitement antérieur peut être repris s'il était efficace et si la charge virale à l'accouchement était indétectable. Cependant, en raison de la situation particulière de la femme dans le post-partum et de la lourdeur du suivi de l'enfant, le traitement, s'il doit être allégé ou modifié, le sera de préférence à distance pour ne pas multiplier les visites et les bilans dans le post-partum immédiat.

Suivi gynécologique

La discussion d'une contraception doit intervenir rapidement après l'accouchement.

Prise en charge sociale

Chez les femmes en situation de précarité, la prise en charge conjointe de la mère et de l'enfant en maison maternelle est souhaitable.

Suivi au long cours

Il est important d'encourager le suivi au long cours de la femme pour son infection par le VIH. Une enquête en Île-de-France a montré que 25 p. 100 des femmes cessent d'avoir un suivi régulier après l'accouchement et 11 p. 100 sont perdues de vue [33]. Il importe que le pédiatre qui suit l'enfant encourage la mère à continuer son propre suivi.

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 suboptimal (Ia) [34]. Toutefois, son utilité est difficile à démontrer lorsque la mère reçoit une multithérapie prolongée et efficace durant la grossesse et que la charge virale maternelle est indétectable à l'accouchement.

Dans le doute, le traitement est maintenu sous forme de zidovudine en monothérapie, seule molécule ayant l'AMM pour cette indication (Tableau 8-III). La connaissance sur l'usage en période néonatale des autres molécules est encore extrêmement réduite, limitée à la lamivudine, à la névirapine en dose unique et au nelfinavir [35].

Le nelfinavir n'est plus disponible. L'expérience de l'utilisation du lopinavir/r chez le nouveau-né à terme augmente. 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/html/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. Étant 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 cette molécule 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 (voir Tableau 8-I).

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, ont une charge virale plasmatique à l'accouchement inférieure à 1 000 copies/ml et dont l'accouchement s'est déroulé sans complication. Le traitement de référence reste la zidovudine en monothérapie pendant 6 semaines. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans les heures qui suivent la naissance, à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 heures 4 fois par jour ou 4 mg/kg 2 fois par jour (sans adaptation ultérieure de dose lors de la prise de poids) (BIIa). Une étude pharmacologique suggère que ce type d'administration est possible [36] La voie intraveineuse peut être utilisée (1,5 mg/kg toutes les 6 heures) si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale.

Le raccourcissement de la durée du traitement à 4 semaines est proposé par certains experts, mais aucune étude n'a validé ce choix en termes d'équivalence d'efficacité et/ou de meilleure tolérance (CIII).

Tableau 8-III Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né

Molécule	Formulation		Particularités	Dose/24 h	Nombre de prises/24 h	AMM
Zidovudine Retrovir®	Sirop	10 mg/ml	Terme ≥ 35 SA	Per os 8 mg/kg IV 6 mg/kg	2 à 4	Prévention de la TME
	IV	200 mg/20 ml, à diluer dans une solution isotonique glucosée	Terme < 35 SA Poids < 1 000 g – terme ≥ 30 SA – terme < 30 SA	Initialement : – per os 4 mg/kg – IV 3 mg/kg À partir de J15 per os 6 mg/kg, IV 4,5 mg/kg À partir de S4 per os 6 mg/kg, IV 4,5 mg/kg	2 2 à 3 2 à 3	
Lamivudine Epivir®	Sirop	10 mg/ml		4 mg/kg	2	À partir de 3 mois
Stavudine Zerit®	Sirop à reconstituer, à conserver à +4 °C	1 mg/ml	J0 à J14 J15	J0-J14 : 1 mg/kg À partir de J15 : 2 mg/kg	2 2	Naissance pour enfant infecté
Didanosine Videx®	Sirop à reconstituer, incluant un anti-acide, à conserver à +4 °C	10 mg/ml	À jeun	100 mg/m ²	1 à 2	À partir de 3 mois
Névirapine Viramune®	Sirop	10 mg/ml	À employer avec une multithérapie	2 mg/kg	1 prise < H2 ou H36 si la mère en a reçu	À partir de 2 mois
Nelfinavir Viracept®	Poudre Comprimés	50 mg/mesure 250 mg		150 mg/kg	2 ou 3	3 ans
Lopinavir/r Kaletra®	Suspension	80 mg/ml de lopinavir	Peu de données disponibles Contre-indiqué chez le prématuré Attention au risque de surdosage	Poids 2 à 4 kg : 20 mg/kg Poids 4 à 6 kg : 15 mg/kg	2 2	Pas d'AMM

Nouveau-né à terme avec risque élevé de transmission : intensification du traitement

Les facteurs de risque liés à une transmission du virus à l'enfant sont décrits plus haut, notamment :

- si la mère n'a pas reçu de prévention durant la grossesse (A1a) ;
- si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse ;
- si la charge virale maternelle reste élevée (ARN VIH plasmatique supérieur à 1 000 copies/ml) à l'accouchement.

Ces situations doivent amener à intensifier le traitement antirétroviral chez le nouveau-né (B11b).

En présence de facteurs de risque concernant les conditions d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, chorio-amnionite, hémorragie, blessure du nouveau-né durant l'extraction), il convient de discuter l'intensification 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 multithérapies chez les mères. Même en cas de répllication virale maternelle indétectable, les experts recommandent une intensification du traitement post-natal en cas d'hémorragie obstétricale anténatale ou de blessures du nouveau-né pendant l'extraction (C111).

On privilégiera l'association entre elles des trois molécules disponibles évaluées à ce jour chez le nouveau-né en termes de pharmacocinétique et de tolérance immédiate (zidovudine, lamivudine et névirapine dose unique, ou zidovudine, lamivudine et avec prudence lopinavir/r) (111). Ces multithérapies n'ont pas été évaluées en termes d'efficacité ni de tolérance. Le rapport bénéfices/risques doit aussi intégrer le risque chez l'enfant de sélection de résistances virales précoces à la névirapine en dose unique (1a). 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. Sauf exception, il impose une hospitalisation, au moins pour les premiers jours.

Nouveau-né prématuré

Précautions particulières liées à l'utilisation de zidovudine chez le 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 (11a).

Si le terme est supérieur ou égal à 30 SA, cette dose unitaire sera administrée toutes les 8 heures à partir de J15 (durée totale : 4 à 6 semaines).

Si le terme est inférieur à 30 SA, cette dose unitaire sera administrée toutes les 8 heures à partir de 4 semaines (si la durée de la prophylaxie envisagée est de 6 semaines).

Étant donné la variabilité interindividuelle 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 moins de 1 000 g est recommandé afin d'adapter les doses unitaires avec rendu rapide des résultats (111).

Enfin, une augmentation de la fréquence des entérocolites ulcéronécrosantes a été rapportée chez les nouveau-nés prématurés de mères infectées par le VIH. La relation avec l'utilisation de la zidovudine que ce soit par voie intraveineuse ou orale n'a pu être démontrée, et ce risque n'a pas été retrouvé dans la cohorte EPF. Cependant, dans la mesure où la suspension de zidovudine est très osmolaire (3 600 mOsm/dose kg), il est recommandé de la diluer au 1/10^e avant de l'administrer par voie orale à un nouveau-né prématuré (111).

Intensification du traitement antirétroviral chez le prématuré

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 (voir Tableau 8-III). En outre, la voie orale n'est pas toujours possible. Seule la zidovudine disponible en forme intraveineuse est utilisable, associée éventuellement à la névirapine 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 de moins de 33 SA (si la charge virale maternelle à l'accouchement est supérieure à 500 copies/ml) ou chez le prématuré de 33 SA ou plus présentant un risque élevé de transmission, l'intensification recommandée est l'association de la zidovudine (par voie intraveineuse si nécessaire), de la lamivudine (par voie orale) et d'une dose unique de névirapine administrée dans les premières heures de vie.

Dans les autres situations (prématurité de 33 SA ou plus sans critères d'intensification), la zidovudine en monothérapie reste le traitement prophylactique de référence du nouveau-né.

Résistance du virus maternel aux antirétroviraux

Dans le cas de la mise en évidence d'un virus résistant aux antirétroviraux chez la mère, aucune étude n'a évalué l'impact de la prophylaxie post-natale sur le risque de transmission d'un virus muté. Toutefois, la possibilité de transmission de virus résistants 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 bénéfices/risques de l'utilisation, dans cette situation, de molécules dont la tolérance et la pharmacologie sont mal connues, voire inconnues, chez le nouveau-né.

Le type de prévention post-natale à utiliser chez 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 :

- résistance du virus maternel à la zidovudine et ARN VIH plasmatique maternel inférieur à 50 copies/ml à l'accouchement : prophylaxie chez le nouveau-né par zidovudine en monothérapie ;

- résistance du virus maternel à la zidovudine et ARN VIH plasmatique maternel supérieur à 50 copies/ml et inférieur à 1 000 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 ;

- résistance du virus maternel à d'autres molécules que la zidovudine et ARN VIH plasmatique maternel supérieur à 50 copies/ml et inférieur à 1 000 copies/ml à l'accouchement : prophylaxie par la zidovudine en monothérapie ;

- quel que soit le profil de résistance du virus maternel et l'ARN VIH plasmatique maternel, pour une charge virale supérieure à 1 000 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 donnée 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 sensibilité du VIH-2 aux antirétroviraux, avec en particulier la résistance à la névirapine, et la moindre sensibilité à certains IP/r (voir Chapitre 12).

Prise en charge initiale du nouveau-né, prophylaxie des infections opportunistes et 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^e 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 nasopharyngées.

Allaitement

L'allaitement maternel entraîne un risque additionnel de TME du VIH pouvant aller de 14 à 24 p. 100 [37]. Ce risque est augmenté en cas d'allaitement prolongé, d'allaitement mixte, de mastite et de facteurs maternels comme l'ARN VIH plasmatique élevé et des CD4 bas. Le risque existe même si la mère prend un traitement antirétroviral. Malgré la réduction probable du risque de transmission par le lait sous multithérapie, l'allaitement reste contre-indiqué (Ia). Le risque de contamination post-natale de type « horizontal » est tout à fait exceptionnel en France ; des observations récentes ont attiré l'attention sur le risque potentiel de contamination horizontale au cours de pratiques maternelles de prémastication 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 p. 100 rend excessive 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-infection. Le statut de la mère vis-à-vis de l'hépatite B doit être systématiquement vérifié en anténatal afin d'envisager rapidement la prise en charge sérovaccinale adaptée pour le nourrisson si nécessaire.

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 à partir des cellules sanguines, ou par PCR ARN VIH plasmatique (ou autres méthodes d'amplification). Les sensibilités des deux marqueurs, ADN VIH cellulaire et ARN VIH plasmatique, sont équivalentes.

La recherche de virus par culture reste parfois intéressante en cas de virus atypiques ou variants non reconnus par les techniques moléculaires. Il s'agit le plus souvent d'infections survenant chez des femmes d'origine africaine. 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 (par exemple, infection par un VIH-1 groupe O ou par le VIH-2).

Pour poser le diagnostic d'infection, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs, quels que soient la technique utilisée et le moment du prélèvement.

Inversement, pour poser un diagnostic de non-infection, il faut deux prélèvements négatifs dont l'un réalisé au moins un mois après l'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 pratique, la recherche du virus est effectuée à la naissance, à 1, 3 et 6 mois. Un résultat positif peut être immédiatement contrôlé sans attendre l'échéance suivante.

En cas d'allaitement maternel, même partiel, malgré la contre-indication, il est nécessaire de rechercher l'infection dans les trois mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement.

Chez un enfant de moins de 18 mois non suivi, dont la sérologie VIH est positive, une PCR ARN VIH permettra de poser le diagnostic d'infection ou non. Au contraire, si l'enfant a plus de 18 mois, un test sérologique VIH 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. 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 non infectés 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 aussi observées (IIa). Biologiquement, la surveillance est hématologique, biochimique (ASAT, ALAT, lipase, CPK, LDH, ces deux 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 à son remplacement par une autre molécule en cas de risque potentiel élevé de transmission. L'intérêt de tests biologiques spécifiques de toxicité mitochondriale tel 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 faut surveiller la bilirubinémie à la naissance et dans les premiers jours. La surveillance des enfants exposés au ténofovir in utero n'est pas encore définie de façon claire.

Tout événement clinique inexplicé, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie et d'une déclaration au centre de pharmacovigilance régional (<http://www.centres-pharmacovigilance.net/>) et 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'Afssaps (<http://www.afssaps.sante.fr>).

Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois ; il n'y a pas à ce jour de programme de suivi à long terme. Dans le cas contraire, l'évaluation diagnostique du symptôme est organisée selon les bonnes pratiques cliniques. 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 infectées bénéficient d'une prise en charge à 100 p. 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-infection, 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 des vaccinations et 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 par les pédiatres. Aucune recommandation précise ne peut être effectuée dans cette situation qui 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-psycho-social de la mère doit être particulièrement renforcé dans cette situation. Toutefois, la mère doit être avertie que le pédiatre ne peut cacher au père les informations médicales concernant son enfant s'il l'a reconnu.

Accompagnement psychologique dans le cadre de la prise en charge des nourrissons de mères infectées et relations avec les parents

Le risque d'avoir transmis le virus à son enfant génère angoisse et troubles dépressifs qui peuvent retentir sur la qualité des relations parent-enfant dans les mois qui suivent la naissance. Le premier entretien qui suit l'accouchement est fondamental. Il a lieu le plus souvent avec la mère, même si la présence du père est bien sûr importante. 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.

Beaucoup de mères apprennent leur séropositivité pendant leur grossesse, sans avoir toujours eu la possibilité d'en parler. Le premier entretien est souvent centré sur la façon dont les mères ont vécu l'annonce. Comment cela s'est-il passé ? À qui en ont-elles parlé ? Elles-mêmes prennent-elles leur traitement ? Avec qui partagent-elles l'administration des traitements pour l'enfant ? Il faut rappeler que l'allaitement maternel est totalement proscrit, en permettant à la mère d'exprimer alors sa frustration de ne pas pouvoir donner le sein.

Enfin, il est fondamental d'aborder aussi la question des modes de transmission du virus : beaucoup de mères infectées 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.

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 mère-enfant qui vivent souvent isolés, sans famille, à l'écart de la société, avec un réseau social inexistant ou très restreint.

Les objectifs sont les suivants :

– *repérer la détresse psychique des parents et surveiller la qualité des relations parent-enfant dans la période qui précède et qui suit l'annonce du diagnostic virologique de l'enfant* : s'assurer que des liens d'attachement réciproques existent, 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 ;

– *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 ;

- *informer précocement les parents sur l'absence de transmission du virus par les gestes et attitudes de la vie quotidienne ;*
 - *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 ;
 - *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.

ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION (AMP)

L'AMP 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. Elle peut donc être indiquée que le partenaire infecté soit l'homme ou la femme, ou si l'homme et la femme sont infectés.

L'AMP est devenue possible en France pour les personnes infectées par le VIH, d'abord au sein de protocoles de recherche promus par l'ANRS, puis dans un cadre réglementaire défini par l'arrêté ministériel du 10 mai 2001. L'Agence de la biomédecine a rédigé un nouveau guide des bonnes pratiques en AMP (arrêté du 11 avril 2008, <http://www.agence-bio-medecine.fr/fr/experts/qualite-rbp-amp.aspx>), en s'appuyant sur un large groupe d'experts, qui améliore le cadre réglementaire de l'AMP à risque viral. Seuls certains centres sont équipés pour l'AMP à risque viral. La prise en charge est pluridisciplinaire. 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 et diminuent nettement en fonction de l'âge de la femme, à partir de 35 ans. Au-delà de 38 ans, les chances de grossesse diminuent beaucoup et il est fréquent que l'AMP ne soit plus possible du fait d'une réserve ovarienne insuffisante [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 par le VIH et des éventuelles co-infections est satisfaisant. L'AMP est un parcours contraignant pour les couples, même lorsqu'elle finit par être couronnée de succès [38]. L'accompagnement psychologique est indispensable, ainsi que le soutien de ce parcours par le médecin qui suit l'infection par le VIH [39].

Données scientifiques

Présence du VIH, du VHC, du VHB dans le sperme

Le VIH est retrouvé 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. La détection d'ARN VIH dans le liquide séminal est positive chez 90 p. 100 des hommes non traités, à des niveaux compris entre 50 et 10^7 copies/ml. Cette charge virale séminale peut varier chez un même individu [40]. 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 [41]. Cependant, une charge virale séminale détectable persiste chez environ 5 p. 100 des hommes traités présentant une charge virale plasmatique indétectable [41]. Cela peut s'expliquer par la diffusion faible de certaines molécules antirétrovirales dans le compartiment génital

masculin, notamment l'atazanavir, l'amprénavir, le lopinavir, le nelfinavir, le saquinavir et l'enfuvirtide. En revanche, les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques, y compris le ténofovir et l'abacavir, atteignent des concentrations optimales dans le tractus génital masculin [42]. Une autre cause possible d'élévation de la charge virale séminale est l'existence d'une infection bactérienne ou d'une inflammation du tractus génital, qui doit donc être systématiquement éliminée. La possibilité d'une infection des spermatozoïdes par le VIH semble très improbable au vu des dernières données biologiques et épidémiologiques disponibles.

Le VHC est retrouvé dans le liquide séminal d'environ 10 p. 100 des hommes infectés uniquement par le VHC et d'environ 30 p. 100 des hommes co-infectés par le VIH [43]. La quantité de virus dans le plasma séminal est généralement très faible, de l'ordre de 200 UI/ml. Par ailleurs, le VHC comme le VIH ne se multiplie pas dans les spermatozoïdes. 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).

Le VHB est facilement transmissible par voie sexuelle, et l'infectiosité du sperme d'hommes porteurs du VHB a été démontrée, ce qui impose la vaccination systématique des partenaires sexuels des patients infectés. L'ADN VHB est détectable dans le liquide séminal d'hommes atteints d'hépatite B aiguë ou chronique [44]. Des travaux préliminaires ont rapporté l'intégration de séquences de l'ADN VHB dans l'ADN des spermatozoïdes ; toutefois la possibilité d'une transmission verticale à travers la lignée germinale reste à étudier.

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 [45].

Chez les 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 n'en retrouve jamais dans les spermatozoïdes sélectionnés. Lors d'infestation in vitro avec de fortes concentrations virales, les tests peuvent être positifs sur la fraction isolée de spermatozoïdes ; in vivo des études ont retrouvé du VIH après une technique de séparation. Cela peut faire évoquer une adsorption de virus à la membrane des spermatozoïdes ou un passage de cellules non spermatisées dans la fraction.

Chez l'homme infecté par le VHC, la préparation du sperme pour l'AMP élimine toute présence détectable d'ARN VHC dans les spermatozoïdes [43]. Le risque de transmission du VHC à la femme séronégative et à l'enfant est donc également infime.

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 particule virale des spermatozoïdes. Il faut donc impérativement que la femme soit vaccinée efficacement (présence d'anticorps anti-HBs). Par ailleurs, il est recommandé que l'enfant bénéficie d'une sérovaccination à la naissance.

Lorsque la femme est infectée par le VIH, il n'existe a priori pas de risque de contamination de l'enfant via l'ovocyte. Le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant est donc celui de toute grossesse chez une femme infectée. Il est recommandé que les conditions d'un suivi médical adapté soient définies avant de débiter l'AMP.

État des pratiques en France et en Europe

En France, plus de 500 enfants sont nés depuis 1999 de parents dont l'homme est infecté par le VIH, suite à des inséminations ou des fécondations in vitro utilisant des spermatozoïdes préparés et virologiquement validés. Aucune contamination de la partenaire séronégative n'a été rapportée et donc aucun enfant n'a été exposé.

Le réseau CReAThE a mené une étude collaborative à l'échelle européenne, incluant les centres français [46]. Un total de 1 036 couples dont l'homme était infecté par le VIH ont

bénéficié jusqu'en 2003 de 3 390 cycles d'AMP, majoritairement des inséminations intra-utérines (2 840 cycles). Cinq cent trente-trois grossesses pour lesquelles le résultat était connu, ont abouti à la naissance de 463 enfants. Sous réserve de 7,1 p. 100 de pertes de vue, toutes les femmes (938) ont un test VIH négatif à plus de 6 mois de la dernière tentative d'AMP. Le risque calculé de contamination était de zéro (IC 95 p. 100 : 0-0,09 p. 100).

Concernant les couples dont la femme est infectée par le VIH, les résultats publiés en Europe ne font état d'aucune transmission de la mère à l'enfant lors d'une centaine de grossesses obtenues par AMP.

Listes des centres (voir site internet de l'Agence de la biomédecine)

Depuis 2001, onze centres d'AMP ont déclaré souhaiter prendre en charge en AMP des patients infectés par le VIH. L'état des lieux a été réalisé par l'Agence de la biomédecine en décembre 2005 auprès de l'ensemble de ces centres. En 2004, 486 couples ont été reçus en consultation en vue d'AMP, 439 (90 p. 100) ont bénéficié d'au moins une tentative d'AMP et 164 enfants sont nés.

Difficultés rencontrées en France

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 6 à 18 mois selon les centres), mais sont comparables à ceux de l'AMP hors du contexte viral.

Si certains médecins évoquent une clause de conscience pour ne pas réaliser l'AMP chez ces couples, leurs motifs semblent participer à la discrimination de ces patients et, en tout état de cause, ne devraient pas empêcher leur prise en charge par l'institution.

Modalités de prise en charge

Conditions générales de l'AMP

Elles sont définies par les lois de bioéthique (1994, révisées en 2004). L'AMP est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple (homme et femme) stable, marié ou vivant en couple depuis au moins deux ans. Les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer au moment de l'AMP. Le projet d'enfant doit faire l'objet d'une évaluation préalable et un accompagnement psychologique est très souvent utile.

Toutes les techniques d'AMP sont prises en charge à 100 p. 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. Il faut tenir compte du constat que les équipes françaises ne rapportent pas de grossesse chez des femmes infectées par le VIH au-delà de 40 ans.

Bilan de fertilité

La réalisation, chez les deux partenaires, d'un bilan de fertilité est indispensable pour déterminer le choix de la technique d'AMP. Il est préférable de réaliser ce bilan en collaboration avec l'équipe prenant en charge l'AMP. Il comporte pour l'homme au moins un spermogramme (souvent plusieurs) et parfois d'autres examens. Pour la femme, le bilan évalue l'utérus et les trompes (hystérosalpingographie, échographie, éventuellement hystérocopie et coéloscopie) et la réserve ovarienne (bilan sanguin hormonal et échographie). Comme avant toute AMP, des sérologies infectieuses sont demandées aux deux partenaires (syphilis,

Chlamydia 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 est l'insémination artificielle (IA), qui consiste à déposer les spermatozoïdes, dans la cavité utérine (insémination intra-utérine [IIU]). La fécondation a lieu naturellement dans les voies génitales féminines. Une stimulation ovarienne modérée peut être nécessaire avant de procéder à l'insémination. Les chances de succès en insémination sont dans cette indication d'environ 15 à 20 p. 100 par cycle. Les cycles peuvent être répétés en général tous les mois, et un maximum de 6 cycles est proposé pour l'obtention d'une grossesse.

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 ovules 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 préparés à partir d'un éjaculat ou de sperme préalablement congelé.

En cas de sperme très déficient, on propose la technique de FIV par micro-injection des spermatozoïdes (ICSI, pour *intracytoplasmic sperm injection*) ; un seul spermatozoïde est injecté dans chaque ovule à l'aide d'une micropipette.

Les embryons obtenus par FIV ou par ICSI sont transférés dans l'utérus au bout de 2 ou 3 jours de culture au laboratoire. Souvent, on propose le transfert de deux embryons. Pour éviter le risque de grossesse multiple, on peut proposer le transfert d'un seul embryon lorsqu'il a de bonnes chances d'implantation. Au contraire, s'il existe des facteurs péjoratifs de succès, on peut proposer jusqu'au transfert de trois embryons. Les embryons qui ne sont pas transférés peuvent être congelés.

Les chances de grossesse de la FIV et de l'ICSI sont de 25 à 35 p. 100 par cycle. On peut faire deux à trois tentatives par an, sans compter les transferts d'embryons congelés. L'assurance maladie prend en charge un maximum de quatre 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.

Contraintes

Recourir à l'AMP dans le contexte de l'infection par le VIH impose les mêmes contraintes et les mêmes difficultés que pour un couple infertile : cela ne permettra pas à tous les couples qui le souhaitent d'avoir un enfant. En effet, l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme et de sa réserve ovarienne. De plus, elle n'est pas toujours couronnée de succès, soit du fait des limites propres des techniques, soit du fait de l'abandon de la procédure par le couple. Les protocoles sont longs et contraignants, l'investissement physique de la femme est éprouvant. L'éloignement des centres équipés pour l'AMP à risque viral vient augmenter ces contraintes pour les couples concernés par l'infection. Finalement, l'expérience des années récentes montre que plus d'un couple sur deux pris en charge dans un centre d'AMP aura un enfant.

C'est souvent la répétition des cycles qui permettra d'obtenir la grossesse. Il faut donc s'attendre à des échecs et pouvoir les affronter. Le souci d'améliorer les chances de succès incite à prendre des risques de grossesse multiple : les jumeaux représentent environ 20 p. 100 des naissances en FIV. Des données récentes de l'EPF indiquent que le risque de TME est du même ordre que pour les grossesses uniques, à condition d'utiliser un traitement antirétroviral efficace dès le 2^e trimestre [47]. Toutefois, le risque d'accouchement prématuré est élevé. Quant aux grossesses triples ou plus, elles sont à éviter du fait d'une morbidité périnatale plus grande et de la difficulté à élever les enfants.

Recours au don de sperme

Le recours au sperme d'un donneur anonyme est une alternative à l'AMP intraconjugale pour les couples dont l'homme est seul infecté par le VIH ou 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 p. 100 par cycle.

AMP chez les couples infectés par le VIH

Les conditions et contraintes sont d'une part ceux de toute AMP, et d'autre part ceux qui concernent spécifiquement les indications à risque viral. L'arrêté du 10 mai 2001 concernant l'AMP a été remplacé par l'arrêté du 11 avril 2008 définissant les bonnes pratiques en AMP à risque viral (Tableau 8-IV). Les évolutions portent sur les points suivants :

– la technique d'AMP (insémination, FIV ou ICSI) est choisie en fonction du bilan de fertilité et non des données virologiques du sperme ;

Tableau 8-IV Conditions de prise en charge en assistance médicale à la procréation (selon l'arrêté du 11 avril 2008 définissant les bonnes pratiques en AMP de l'Agence de la biomédecine)

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

Couple stable, marié ou ayant une vie commune depuis plus de 2 ans
Les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer

Conditions particulières d'accès pour une AMP à risque viral

Homme infecté par le VIH-1

- ayant un suivi trimestriel de l'infection par le VIH, traité ou non, sans pathologie grave évolutive
- taux sanguin de CD4 > 200/mm³, sauf exception médicalement justifiée, sur deux prélèvements espacés de 3 mois dans les 6 mois précédents l'AMP
- chez le sujet traité, ARN VIH plasmatique stable dans les 6 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
- le suivi sérologique sera effectué à 1, 3 et 6 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

Femme infectée par le VIH-1

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

Dans tous les cas

- proposition d'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

- le seuil de prise en charge est passé de 10 000 à 100 000 copies/ml de plasma séminal ;
- les tests virologiques pratiqués sur le sperme sont simplifiés : la détection de l'ADN proviral du VIH dans les spermatozoïdes ne paraît plus nécessaire ; lorsque la recherche de l'ARN VIH dans le liquide séminal est négative, la recherche d'ARN VIH dans les spermatozoïdes n'est plus nécessaire, ce qui facilitera la prise en charge des hommes ayant des paramètres spermatiques très altérés ;
- la recherche de VHC dans le liquide séminal et dans la fraction de spermatozoïdes chez les hommes infectés par ce virus n'est plus nécessaire ;
- des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ peuvent être pris en charge à titre exceptionnel, à condition qu'ils soient asymptomatiques, que leur état soit stable et que leur charge virale soit indétectable.

Dans les cas particuliers d'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat, après un bilan andrologique précis, 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. Un arbre décisionnel a été récemment publié, et un protocole de recherche clinique est actuellement en cours [9]. En cas d'oligospermie extrême, 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.

Les actes de virologie devraient être inscrits à la nomenclature (B240) avant la fin de l'année 2008.

On recommande un accompagnement psychologique pour les couples demandeurs d'une AMP, qu'ils puissent ou non être pris en charge dans ce cadre.

Prise en charge des différentes situations virologiques

VIH-1

Lorsque c'est l'homme qui est infecté, l'AMP ne requiert pas a priori d'attitude thérapeutique particulière vis-à-vis du VIH. 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 correction mises en place : traitement des infections génitales, mise en route ou optimisation du traitement antirétroviral le temps de congeler les échantillons spermatiques nécessaires à la réalisation de l'AMP dans des conditions virologiques sûres. Lorsque c'est la femme qui est infectée, le traitement antirétroviral doit être compatible au moment de l'AMP avec la future grossesse. Une attention particulière doit être apportée au contrôle virologique de l'infection afin de limiter le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant en cours de grossesse. En cas de résistance aux traitements antirétroviraux, le double risque, de ne pas protéger au mieux l'enfant et de lui transmettre un virus résistant, doit être pris en compte dans l'évaluation du projet.

Co-infections par les virus des hépatites B ou C

La recherche d'une co-infection par les virus des hépatites B et C doit être systématique.

L'apport de l'hépatologue est essentiel pour assurer le suivi de la personne infectée, contribuer aux décisions sur l'autorisation de l'AMP, organiser la chronologie entre le traitement antiviral et les prélèvements de sperme, prévoir les risques pour une grossesse, informer le couple sur les risques de transmission à l'enfant, organiser les vaccinations et le dépistage intrafamilial. Avant l'AMP, l'évaluation de la maladie hépatique doit être attentive.

Pour le VHB, il faut vacciner le partenaire et prévoir la sérovaccination de l'enfant à la naissance.

Pour le VHC, l'indication d'un traitement est à mettre en balance avec le projet d'enfant dans la mesure où il le retarde (*voir plus haut*). Chez l'homme co-infecté, la conservation de sperme préalable à la mise en route du traitement en cas de projet d'enfant du couple peut être envisagée.

Cas du VIH-2

Il n'y a actuellement aucune donnée publiée sur la présence du VIH-2 dans le sperme et sur l'efficacité des techniques de séparation du sperme pour éliminer les particules virales des fractions de spermatozoïdes utilisées pour l'AMP. 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-Claude Bernard, Paris). Compte tenu du petit nombre de cas et de données disponibles, l'intérêt de colliger les données du suivi biologique et de la prise en charge dans l'étude de cohorte nationale VIH-2 de l'ANRS est rappelé. Cependant, l'AMP peut être réalisée dans tout centre pratiquant l'AMP à risque viral VIH.

Cas où les deux partenaires sont infectés par le VIH

Le risque de surcontamination entre deux partenaires peut justifier le recours à l'AMP si le couple a des rapports sexuels systématiquement protégés et souhaite avoir un enfant.

Les conditions de prise en charge de ces couples cumulent les exigences détaillées pour les situations où seulement l'un des membres du couple est infecté.

Points forts sur le dépistage

- Il existe une obligation de proposer systématiquement à toute femme enceinte le dépistage du VIH, qui ne sera réalisé qu'avec son consentement.
- Le dépistage chez les futurs pères est trop peu réalisé, et sa promotion doit être améliorée.

Le groupe d'experts recommande (AIIa) :

- de proposer un contrôle sérologique à la consultation du 6^e mois de grossesse aux femmes séronégatives exposées à un risque viral, en particulier si le partenaire est séropositif pour le VIH ou de statut inconnu pour le VIH ;
- de proposer un test rapide chez toute femme enceinte dont le statut VIH est inconnu à l'arrivée en salle de travail ;
- de proposer un test de dépistage VIH à tous les futurs pères.

Points forts sur le désir d'enfant

- Les personnes infectées par le VIH doivent pouvoir exprimer leur désir légitime d'enfant et recevoir des informations et une aide à la prise de décisions.
- L'information complète du partenaire est un point essentiel.
- La fertilité féminine diminue avec l'âge, notamment en cas d'infection par le VIH, ce qui justifie de ne pas retarder l'évaluation et la prise en charge chez les femmes après 35 ans.
- Lorsque l'homme est infecté par le VIH, l'AMP permet d'assurer la prévention optimale du risque de transmission.

- Il n'y a pas de situation dans laquelle on peut affirmer, dans l'état actuel des connaissances, que le risque de transmission sexuelle du VIH est négligeable. Certains médecins préconisent la procréation naturelle en cas de charge virale plasmatique indétectable au long cours chez l'homme infecté, ayant un pronostic de fertilité favorable et en l'absence d'IST associée chez les deux partenaires ; mais cette approche n'est pas évaluée.

Le groupe d'experts recommande :

- *d'adresser les personnes qui souhaitent procréer à une consultation préconceptionnelle spécialisée (BIII) ;*
- *de conseiller et d'expliquer l'auto-insémination chez la femme infectée par le VIH pour prévenir l'infection d'un partenaire séronégatif (BIII) ;*
- *de choisir les antirétroviraux compatibles avec une grossesse lorsqu'une femme infectée a un projet d'enfant (BIIa) ;*
- *d'orienter vers l'AMP les couples dont l'homme est infecté et qui désirent un enfant (Alla).*
- *lorsque le couple dûment informé ne souhaite pas avoir recours à l'AMP, le suivi médical avec une évaluation précise de la situation du couple peut déboucher sur une aide à la réduction des risques au cas par cas ; cela ne constitue pas une alternative validée à l'AMP pour la prévention des risques de transmission sexuelle.*

Points forts sur la 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 deux objectifs : obtenir une charge virale maternelle indétectable dans le 3^e trimestre et limiter les toxicités chez la mère et chez l'enfant, tout en préservant l'avenir thérapeutique de la mère.
- Le risque de TME du VIH-1 est de 0,3 p. 100 lorsque la charge virale maternelle à l'accouchement est inférieure à 50 copies/ml.
- Chez les femmes traitées pendant la grossesse, les principales causes d'échec de la prévention sont : une charge virale maternelle élevée au dernier trimestre et à l'accouchement et une durée brève du traitement.
- L'observance est en général bonne chez les femmes enceintes, mais les défauts de suivi et d'observance sont la première cause d'échec de la prévention aujourd'hui.
- La toxicité des antirétroviraux pris pendant la grossesse reste une préoccupation importante, et la vigilance est recommandée pour les plus récents.

Le groupe d'experts recommande :

- *d'informer la femme et, autant que possible, le père de l'enfant du rapport bénéfices/risques du traitement préventif de la TME (AIII) ;*
- *de poursuivre, chez une femme traitée avant sa grossesse, un traitement antirétroviral efficace et bien toléré, sauf s'il comporte un médicament contre-indiqué ou déconseillé (AIII). Dans la mesure du possible (résistance, tolérance, pathologies associées), les antirétroviraux seront choisis parmi ceux préconisés en première intention chez la femme enceinte ;*

- de débiter le traitement pour la prévention de la TME à la fin du 2^e trimestre (vers 26 semaines d'aménorrhée), voire plus précocement en cas de charge virale élevée ou de facteur de risque accru d'accouchement prématuré (BIIa) ;
- d'utiliser, sauf cas particulier, une trithérapie associant deux INTI et un IP/r (AIIa), en privilégiant zidovudine et lamivudine (AIIa) et, parmi les IP/r, ceux pour lesquels le recul est le plus long ;
- de contre-indiquer : a) l'efavirenz (risque malformatif) ; b) l'initiation de la névirapine au long cours (risques immuno-allergiques) ; c) l'association stavudine et didanosine (risque d'acidose lactique chez la mère) (AIIa) ;
- de favoriser l'observance par un suivi attentif et, si besoin pour des femmes en difficulté, de promouvoir un soutien psychosocial, l'intervention de médiateurs, voire l'hospitalisation classique ou l'HAD obstétricale (AIII) ;
- de déclarer à la pharmacovigilance les expositions périnatales aux antirétroviraux les plus récents (AIII) ;
- de ne pas pratiquer de césarienne systématique lorsque la femme reçoit une multithérapie ayant permis d'obtenir une charge virale indétectable à la fin du 8^e mois (BIIa) ; la césarienne programmée reste conseillée en cas d'indication obstétricale ou de charge virale supérieure à 400 copies/ml) ;
- de solliciter un hépatologue pour la prise en charge thérapeutique des co-infections par le VHC ou le VHB (AIII) ;
- de s'assurer de la poursuite du suivi de l'infection par le VIH et du suivi gynécologique des femmes au décours et à distance de l'accouchement (III).

Points forts sur l'enfant né d'une mère infectée par le VIH

- Le diagnostic précoce se fait par PCR ADN VIH-1 ou par PCR ARN VIH-1.
- L'absence de transmission mère-enfant peut être affirmée après deux prélèvements négatifs par PCR dont un prélevé au moins 1 mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, quelle que soit la durée effective du traitement.

Le groupe d'experts recommande :

- un traitement post-natal prophylactique par la zidovudine pendant 4 à 6 semaines ;
- l'intensification du traitement post-natal dès la naissance, dans les cas suivants : a) si la mère n'a pas reçu de traitement durant la grossesse (AIIa) ; b) si la prise en charge ou la mise en route du traitement de la mère est tardive (BIIa) ; c) si la charge virale maternelle plasmatique reste élevée (> 1 000 copies/ml) à l'accouchement malgré un traitement (BIIa) ;
- dans tous les cas, ou en cas de doute sur une indication, de prendre l'avis d'un centre de référence ;
- en cas d'intensification du traitement prophylactique chez le nouveau-né à terme, l'association zidovudine, lamivudine et lopinavir/r pendant 4 à 6 semaines, ou zidovudine, lamivudine et névirapine monodose chez le prématuré (BIII) ;
- l'évaluation prospective nationale des pratiques d'intensification du traitement post-natal (AIII) ;
- l'hospitalisation prolongée du nouveau-né en cas de multithérapie (AIII) ;
- la prise en compte des éventuelles résistances du virus maternel (BIIb), notamment si la réplication virale n'est pas contrôlée chez la mère ;

- la contre-indication stricte de l'allaitement maternel (AI) ;
- le respect du calendrier vaccinal, excepté le BCG qui est reporté au moment où le diagnostic de non-infection est posé ;
- l'abandon de la prévention systématique par le TMP-SMZ dans l'attente du diagnostic (BIII).

Points forts sur l'aide médicale à la procréation

- Lorsque l'homme, la femme ou les deux sont infectés par le VIH, l'AMP répond à deux objectifs : a) permettre au couple de procréer sans renoncer aux méthodes de protection contre la transmission du VIH ; b) traiter une infertilité du couple.
- Lorsque l'AMP est utilisée pour un homme séropositif, aucune contamination n'a été rapportée chez la femme ou chez l'enfant à ce jour.
- Recourir à l'AMP dans le contexte de l'infection par le VIH impose les mêmes délais et les mêmes règles et contraintes que pour un couple infertile.
- Lorsque l'AMP est possible, environ un couple sur deux peut espérer avoir un enfant.
- La fertilité de la femme infectée par le VIH baisse rapidement à partir de 35 ans.
- Le traitement antirétroviral préalable de l'homme ou de la femme n'est pas requis de façon systématique pour l'AMP.
- L'Agence de la biomédecine a récemment actualisé les règles de bonnes pratiques d'AMP en contexte viral.

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 la prise en charge des couples inféconds (AIII) ;
- la situation des couples ne bénéficiant pas de l'assurance maladie ou de documents attestant de leur présence régulière sur le territoire français soit examinée au cas par cas, sans que leur situation administrative constitue un obstacle a priori, en conservant comme objectif prioritaire la réduction du risque de transmission de l'infection par le VIH au conjoint et à l'enfant ;
- l'évaluation de cette activité soit poursuivie, la recherche clinique devant être développée, notamment dans le but d'améliorer l'efficacité de la prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHOU R, SMITS AK, HUFFMAN LH et al. Prenatal screening for HIV : a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2005, 143 : 38-54.
2. MACASSA E, BURGARD M, VEBER F et al. Characteristics of HIV infected HIV children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Pediatr*, 2006, 165 : 684-687.
3. PATTERSON KB, LEONE PA, FISCUS SA et al. Frequent detection of acute HIV infection in pregnant women. *AIDS*, 2007, 21 : 2303-2308.

4. JAMIESON DJ, COHEN MH, MAUPIN R et al. Rapid human immunodeficiency virus-1 testing on labor and delivery in 17 US hospitals : the MIRIAD experience. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, *197* (Suppl.) : S72-S82.
5. OHL J, PARTISANI M, WITTEMER C et al. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women using assisted reproduction techniques. *Hum Reprod*, 2005, *20* : 3136-3140.
6. BARREIRO P, CASTILLA JA, LABARGA P et al. Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples ? *Hum Reprod*, 2007, *22* : 2353-2358.
7. COHEN MS, KASHUBA AD. Antiretroviral therapy for prevention of HIV infection : new clues from an animal model. *PLoS Med*, 2008, *5* : e30.
8. ZHANG H, DORNADULA G, BEUMONT M et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 1803-1809.
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. 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.
11. EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2005, *40* : 458-465.
12. INTERNATIONAL PERINATAL HIV GROUP. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 : a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med*, 1999, *340* : 977-987.
13. PUBLIC HEALTH SERVICE TASK FORCE RECOMMENDATIONS. Use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. <http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines/>.
14. WATTS DH, BALASUBRAMANIAN R, MAUPIN RT Jr et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy : PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, *190* : 506.
15. KOURTIS AP, SCHMID CH, JAMIESON DJ et al. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery : a meta-analysis. *AIDS*, 2007, *21* : 607-615.
16. LE CHENADEC J, MAYAUX MJ, GUIHENNEUC-JOUYAUX C et al. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS*, 2003, *17* : 2053-2061.
17. DIVI RL, LEONARD SL, KUO MM et al. Transplacentally exposed human and monkey newborn infants show similar evidence of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Environ Mol Mutagen*, 2007, *48* : 201-209.
18. BLANCHE S, TARDIEU M, BENHAMMOU V et al. Mitochondrial dysfunction following perinatal exposure to nucleoside analogues. *AIDS*, 2006, *20* : 1685-1690.
19. 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.
20. PETROPOULOU F, MOSTROU G, OLIVERO A et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV uninfected infants born to HIV-infected mothers. *J AIDS*, 2003, *33* : 175-183.
21. SENDA S, BLANCHE S, COSTAGLIOLA D et al. Altered heterochromatin organization after perinatal exposure to zidovudine. *Antivir Ther*, 2007, *12* : 179-187.
22. ESCOBAR PA, OLIVERO OA, WADE NA et al. Genotoxicity assessed by the comet and GPA assays following in vitro exposure of human lymphoblastoid cells (H9) or perinatal exposure of mother-child pairs to AZT or AZT-3TC. *Environ Mol Mutagen*, 2007, *48* : 330-343.
23. GUAY LA, MUSOKE P, FLEMING T et al. Intrapartum and neonatal singledose névirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda : HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*, 1999, *354* : 795-802.
24. DORENBAUM A, CUNNINGHAM CK, GELBER RD et al. Two-dose intrapartum/newborn névirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission : a randomized trial. *JAMA*, 2002, *288* : 189-198.
25. CECCALDI PF, FERREIRA C, GAVARD L et al. Placental transfer of enfuvirtide in the ex vivo human placenta perfusion model. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, *198* : 433.
26. IOANNIDIS JP, ABRAMS EJ, AMMANN A et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1 000 copies/ml. *J Infect Dis*, 2001, *183* : 539-545.
27. EASTMAN PS, SHAPIRO DE, COOMBS RW et al. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. *JAMA*, 2000, *283* : 253-258.

- ciency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis*, 1998, 177 : 557-564.
28. MANDELBROT L, LANDREAU-MASCARO A, REKACEWICZ C et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*, 2001, 285 : 2083-2093.
 29. O'DONOVAN D, ARIYOSHI K, MILLIGAN P et al. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in the Gambia. *AIDS*, 2000, 14 : 441-448.
 30. JASSERON C, BURGARD M, TEGLAS JP et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 : the French ANRS Perinatal Cohort EPF-CO1/11. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2008, February 3-6, 2008, Boston, USA, paper # 665.
 31. MANDELBROT L, JASSERON C, EKOUKOU D et al. Amniocentesis and mother-to-child HIV transmission : the French ANRS EPF Cohort CO1/11. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2008, February 3-6, 2008, Boston, USA, paper # 654.
 32. STEK AM, MIROCHNICK M, CAPPARELLI E et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS*, 2006, 20 : 1931-1939.
 33. LEMLY D, MANDELBROT L, MEIER F et al. Factors related to medical appointment attendance after childbirth among HIV-infected women in the Paris region. *AIDS Care*, 2007, 19 : 346-354.
 34. 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.
 35. MIROCHNICK M, STEK A, ACEVEDO M et al. Safety and pharmacokinetics of nelfinavir coadministered with zidovudine and lamivudine in infants during the first 6 weeks of life. *J AIDS*, 2005, 39 : 189-194.
 36. MOODLEY D, PILLAY K, NAIDOO K et al. Pharmacokinetics of zidovudine and lamivudine in neonates following coadministration of oral doses every 12 hours. *J Clin Pharmacol*, 2001, 41 : 732-741.
 37. NDUATI R, JOHN G, MBORI-NGACHA D et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1 : a randomized clinical trial. *JAMA*, 2000, 283 : 1167-1174.
 38. 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. *Gynécol Obstét Fertil*, 2007, 35 : 912-916.
 39. TUBIANA R et le groupe multidisciplinaire AMP à risque viral de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. L'assistance médicale à la procréation dans le contexte du VIH : point de vue de l'infectiologue. *Gynécol Obstét Fertil*, 2007, 35 : 1030-1034.
 40. BUJAN L, DAUDIN M, MATSUDA T et al. Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes. *AIDS*, 2004, 18 : 757-766.
 41. LERUEZ-VILLE M, DULIOUST E, COSTABLIOLA D et al. Decrease in HIV-1 seminal shedding in men receiving highly active antiretroviral therapy : an 18 month longitudinal study (ANRS EP012). *AIDS*, 2002, 16 : 486-488.
 42. GHOSH J, VIARD JP, KATLAMA C et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS*, 2004, 18 : 447-457.
 43. BRIAT A, DULIOUST E, GALIMAND J et al. HCV in the semen of HIV-1 co-infected men : prevalence and origin (ANRS HC EP 09 and AP HP BINECO). *AIDS*, 2005, 19 : 1827-1835.
 44. HADCHOUEL M, SCOTTO J, HURET JL et al. Presence of HBV DNA in spermatozoa : a possible vertical transmission of HBV via the germ line. *J Med Virol*, 1985, 16 : 61-66.
 45. PASQUIER C, ANDERSON D, ANDREUTTI-ZAUGG C et al. Multicentric quality control of the detection of HIV-1 genome in semen before medically assisted procreation. *J Med Virol*, 2006, 78 : 877-882.
 46. BUJAN L, HOLLANDER L, COUDERT M et al. 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.
 47. 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.