

6

Infection par le VIH et procréation

Les interactions entre la procréation et le VIH sont nombreuses et occupent une place importante dans la prise en charge thérapeutique. Au cours de la dernière décennie, les progrès les plus spectaculaires ont été la prévention de la transmission mère-enfant du VIH et l'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour les couples sérodifférents. S'il n'y pas eu récemment d'essai thérapeutique sur ces sujets dans les pays industrialisés, en revanche les données d'observation, notamment à partir de cohortes prospectives, confortent les recommandations de 2004 sur l'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse et sur l'AMP dans ce contexte à risque viral.

Malgré l'expérience croissante, de nouvelles questions se posent. 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 couvre l'ensemble des aspects qui faisaient l'objet de deux chapitres distincts dans le précédent rapport d'experts. Il aborde successivement le dépistage, indispensable à l'accès aux soins, le désir d'enfant et la préparation d'une grossesse, la prise en charge des femmes enceintes, l'assistance médicale à la procréation, mais aussi l'interruption volontaire de grossesse.

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 des couples : 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, les obstétriciens et les généralistes, doivent être sensibilisés à l'importance de ce dépistage, formés à la manière de le proposer pour en favoriser l'acceptation, et ils 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 hépatites virales VHB et VHC et des infections sexuellement transmissibles doit être encouragé de la même manière.

Chez la femme enceinte

Le dépistage de l'infection par le VIH conditionne l'accès aux soins de la femme et la prévention de la transmission mère-enfant (TME). Aujourd'hui encore, un tiers des femmes

enceintes infectées découvrent leur séropositivité à l'occasion de leur grossesse (source : enquête périnatale française, EPF). 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 l'information et l'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 périnatale récente (ministère de la Santé/Inserm U149) 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). En revanche, le dépistage n'est pas toujours proposé par le médecin, contrairement à ce que stipule la circulaire.

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. 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 plus loin*) ;
- 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 en cours de grossesse, il est recommandé de proposer systématiquement le dépistage du VIH lors de l'accouchement. C'est notamment le cas pour les femmes non suivies pour leur grossesse. Un test rapide sera effectué, en prévenant la femme de la possibilité d'un faux positif. Dans tous les cas, la femme doit être informée des résultats du test et le test rapide doit être confirmé par un test de dépistage classique sur un deuxième prélèvement.

Chez les futurs pères et partenaires de la femme enceinte

Il est recommandé de proposer systématiquement un dépistage 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 la grossesse. Le gynécologue-obstétricien et la sage-femme, mais aussi le médecin généra-

liste ont chacun un rôle important à jouer pour le succès de ce dépistage. Il est urgent de promouvoir ce dépistage auprès des médecins et 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 de les informer sur l'infection par le VIH et de proposer une sérologie VIH.

Dans le cadre des traitements d'infertilité

Avant toute assistance médicale à la procréation (AMP), les lois de bioéthique obligent aux dépistages de la syphilis, de la rubéole et de la toxoplasmose (en l'absence d'immunité ancienne connue), de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH. Ces recommandations doivent également être appliquées lors de toute exploration et de tout traitement d'une stérilité. En cas de séropositivité pour le VIH ou d'hépatite virale chronique, le couple peut être orienté vers une prise en charge adaptée faisant, si nécessaire, intervenir un centre d'AMP en contexte viral.

Dans le cadre de l'IVG

Il est recommandé de rechercher les principales infections sexuellement transmissibles (IST), dont le VIH, chez les femmes qui demandent une IVG. Il s'agit, en effet, d'une population plus exposée. La séroprévalence du VIH est quatre fois plus élevée lors d'une IVG que lors d'une grossesse poursuivie (enquête Prévagest). La demande d'IVG est donc une occasion 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 (ANRS EN12 VESPA), 33 p. 100 des femmes et 20 p. 100 des hommes hétérosexuels déclaraient avoir un désir d'enfant. Ce projet d'enfant pose toutefois des questions spécifiques, liées au pronostic de l'infection par le VIH et d'éventuelles co-infections, aux indications thérapeutiques, au choix des traitements et aux modalités de la conception. Un objectif important est d'éviter que des couples cessent de protéger leurs rapports sexuels dans le but de concevoir un enfant. Dans tous les cas, les couples doivent recevoir des informations et conseils adaptés à leur situation et, si nécessaire, une prise en charge plus spécialisée. Il faut rappeler que la fertilité de la femme baisse rapidement à partir de 35 ans.

Le projet d'enfant est souvent une démarche de couple, mais émane parfois d'une seule personne. Sans imposer une attitude normative, il est important d'encourager la confiance dans le couple, qui comprend le partage de la connaissance de la séropositivité.

Prise en charge préconceptionnelle de la femme

L'éventualité d'une grossesse à venir 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.

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 les motifs de changements, les intolérances, les 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 ;
- l'observance thérapeutique est particulièrement importante pour obtenir et maintenir une charge virale indétectable ;
- le suivi régulier de la mère tout au long de la grossesse ainsi que de son enfant pendant les premiers mois de vie est nécessaire pour prévenir la transmission à l'enfant, savoir si l'enfant est infecté ou non et surveiller l'éventuelle toxicité des antirétroviraux.

Choix des stratégies thérapeutiques

Plusieurs situations thérapeutiques sont possibles au vu de la grossesse (*voir plus loin*), 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 les plus 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 mm³) : il faut évaluer les causes de l'échec (observance, résistances, sous-dosages, interactions, etc.) et adapter le traitement ;
- la patiente reçoit un traitement déconseillé lors d'une grossesse : on le remplacera par un traitement compatible avec la grossesse, 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 l'usage de l'alcool, du tabac et d'autres drogues.

Place de l'auto-insémination

L'intérêt de l'auto-insémination est d'autant plus grand que le compagnon est séronégatif pour le VIH. Elle 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 spermicides) après un rapport protégé, soit dans un réceptacle. 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, identique à celui d'une femme non infectée.

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 actif de drogue.

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 d'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.

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

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).

Co-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 donc 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.

Que la femme ou l'homme soit traité, la survenue d'une grossesse sous ribavirine ne doit pas conduire à une interruption médicale systématique de la 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 séropositivité 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. Il n'y a pas d'obligation à révéler son statut séropositif lors d'une demande d'agrément, et il n'est en aucun cas mentionné sur le certificat médical d'aptitude. Il faut se renseigner sur les démarches auprès 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 TME.

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-elles 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 5).

GROSSESSE

Chez une femme qui ne nécessite pas encore de traitement 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 être optimal, selon les mêmes règles qu'en dehors de la grossesse.

Actuellement en France, l'indication du traitement chez la femme enceinte est la prévention de la TME dans presque la moitié des cas. Depuis quelques années, un large consensus est établi pour utiliser les multithérapies, quel que soit l'état immunovirologique de la femme. Cette utilisation 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 est un moyen efficace de prévention de la TME. Aujourd'hui, la plupart des femmes enceintes infectées par le VIH en France reçoivent des multithérapies.

Toutefois, le choix parmi les différentes options envisageables 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 aux bénéfices/risques du traitement. Le choix des molécules antirétrovirales et le choix du moment de leur introduction durant la grossesse doivent avoir pour but de prévenir le mieux possible la TME, tout en limitant les risques de résistance et de toxicité pour la mère et pour l'enfant.

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, fondée 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, habituées à cette prise en charge. Le choix du traitement médical préventif, du mode d'accouchement et du traitement prophylactique du nouveau-né doivent relever 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), une cohorte prospective soutenue 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 étant 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 p. 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 60 p. 100 sont originaires d'Afrique noire subsaharienne. Un tiers des femmes découvrent leur séropositivité à l'occasion de la grossesse.

Prévention de la transmission mère-enfant

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 a fait une séroconversion pendant la grossesse (*voir p. 82*).

Les échecs de la prévention sont donc liés autant à des carences de la prise en charge qu'à des échecs thérapeutiques vrais. L'accès aux soins, notamment au suivi prénatal précoce et régulier, pose des problèmes, en particulier 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, 3 p. 100 des femmes ne reçoivent aucun traitement pendant la grossesse ; elles contribuent pour 20 p. 100 aux cas de TME. 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. Cette TME demeure supérieure à 1 p. 100 dans l'EPF. Parmi ces cas de transmission, plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence :

- des complications obstétricales, notamment un accouchement prématuré ; pour les naissances avant 33 semaines d'aménorrhée (SA), le taux de TME est de 6,8 p. 100 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 faible chez les mères ayant transmis le virus que chez celles qui ne l'ont pas transmis (10,5 semaines versus 16 semaines) ;
- des défauts d'observance ; on note que 9 p. 100 des femmes dans l'EPF ont une concentration d'ARN VIH-1 plasmatique supérieure à 10 000 copies/ml à l'accouchement, indépendamment du type de traitement ; 50 p. 100 des cas de transmission de l'EPF surviennent dans cette situation virologique.

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 concentration d'ARN VIH-1 inférieure à 1 000 copies/ml (0,3 p. 100 lorsqu'il est inférieur à 50 copies/ml), de 1,5 p. 100 pour un ARN VIH entre 1 000 et 10 000 et de 7,3 p. 100 lorsque l'ARN VIH dépasse 10 000 copies/ml. Néanmoins, il n'existe pas de seuil au-dessous duquel le risque est nul.

Le niveau de charge virale apparaît comme un facteur plus prédictif que le type de traitement. En l'absence d'essai thérapeutique contrôlé, il est difficile de déterminer l'efficacité relative des différents types de traitement antirétroviral. Le taux de TME observé est équivalent, que la mère ait reçu une trithérapie incluant un IP, une bithérapie par la zidovudine et la 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 ne mettent pas en évidence d'effet protecteur de la césarienne programmée en cas de charge virale plasmatique maternelle faible (< 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. Il faut rappeler que l'effet protecteur de la césarienne programmée a été clairement démontré chez des femmes ne recevant pas d'antirétroviraux et dans le cadre d'une prophylaxie par la zidovudine en monothérapie avec, dans ce cas, un taux de TME de l'ordre de 1 p. 100. En revanche, il n'a jamais été démontré d'effet bénéfique lorsque la césarienne est effectuée en urgence. Enfin, 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.

Tolérance des antirétroviraux pendant la grossesse

Les données cliniques pour chaque molécule dépendent avant tout de leur ancienneté et sont plus issues 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.

Toxicité pour la mère

- *Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)*. Leur toxicité mitochondriale peut être responsable de manifestations de type neuropathie périphérique, myosite, pancréatite, stéatose hépatique et acidose lactique (voir Chapitre 12). Plusieurs cas d'acidose lactique ont été rapportés 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, sauf une qui recevait stavudine + lamivudine. L'association stavudine + didanosine est donc contre-indiquée durant la grossesse. Les toxicités de la zidovudine sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment l'anémie et la neutropénie. Les données de pharmacovigilance concernant l'abacavir ne semblent pas indiquer que la grossesse majore le risque d'hypersensibilité. 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 en dehors de la grossesse étant la toxicité rénale.

- *Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (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 la névirapine pendant la grossesse ont été rapportés. L'initiation d'un traitement au long cours par la névirapine est donc déconseillée ; si ce traitement est déjà en place et bien toléré au moment du 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, qui sont favorisés par un traitement comportant des IP. Ce risque a été mis en évidence par de grandes études de cohorte américaines [43].

- *Prématurité et multithérapie*. Le risque de prématurité associé à la prise d'une multithérapie pendant la grossesse, initialement décrit par des équipes européennes, est maintenant confirmé dans des cohortes américaines [5] et dans l'EPF. Dans la cohorte française, le taux de prématurité est de 15 p. 100 sous multithérapie versus 10 p. 100 sous mono- ou bithérapie. Il n'y a pas d'association à une molécule précise. Cette prématurité est surtout modérée (33-36 SA) et n'est pas associée à une augmentation du risque de TME dès lors que le traitement est virologiquement efficace.

Toxicité pour l'enfant

- *Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)*. Toutes ces molécules passent le placenta. Malgré des tests de tératogénocité 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 l'exposition à des traitements comportant la zidovudine, mais elle est en règle réversible à l'arrêt de la prophylaxie. Toutefois, une inhibition modérée mais durable de l'hématopoïèse (polynucléaires, lymphocytes, plaquettes) sur plusieurs années est retrouvé dans différentes cohortes.

L'interaction avec l'ADN mitochondrial est mieux connue, ainsi que ses conséquences cliniques. 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, des CPK, des transaminases et/ou de la 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 et radiologique compatible avec un dysfonctionnement mitochondrial persistant. 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.

Une autre préoccupation sur l'utilisation des analogues nucléosidiques vient de leur possible génotoxicité puisque tous ont – à des degrés divers – des interactions avec l'ADN humain. Ces interactions doivent être soigneusement évaluées, même si leurs conséquences éventuelles sont à ce jour inconnues.

La proportion croissante de patientes traitées par le ténofovir ou par l'association fixe ténofovir + emtricitabine nécessite une vigilance accrue. Le nombre d'enfants exposés au ténofovir est toutefois encore très modeste. Il existe un risque potentiel de toxicité rénale et de troubles de l'ossification. Des études sont nécessaires pour évaluer le retentissement réel de l'exposition in utero.

- *Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)*. L'efavirenz est contre-indiqué dès le premier trimestre en raison du risque malformatif pour le système nerveux central. Chez l'enfant, plusieurs observations d'anomalies du tube neural ont été rapportées après l'exposition à l'efavirenz pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse.

Les données sur la névirapine concernent surtout la monodose, qui passe bien la barrière placentaire. Les effets sur le fœtus en cas d'emploi en continu durant la grossesse n'ont pas été étudiés.

- *Inhibiteurs de protéase (IP)*. Le passage transplacentaire est généralement faible mais diffère selon les molécules. Il est pratiquement nul pour le saquinavir et varie selon les individus pour les autres IP. Les données de cancérogenèse animale sont positives pour toutes les molécules pour lesquelles ce paramètre est disponible. 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*. Le passage transplacentaire de l'enfuvirtide est improbable au vu de ses propriétés physicochimiques, mais non étudié. Les données de tératogénicité sont négatives. L'expérience en clinique est beaucoup trop faible pour tirer une quelconque conclusion.

Pharmacologie des antirétroviraux chez la femme enceinte

La grossesse influence la pharmacologie de la classe des IP. Une diminution significative des concentrations plasmatiques au 3^e trimestre a été mise en évidence pour les molécules étudiées : l'indinavir, le nelfinavir et le lopinavir/r (voir Chapitre 10).

Résistance aux antirétroviraux

La question comporte deux aspects différents : la prévalence des variants résistants acquis lors de la primo-infection et le risque de sélection de souches virales résistantes. De nombreuses données dans les pays en développement montrent que l'utilisation d'une prévention par la névirapine en monodose à l'accouchement entraîne fréquemment la sélection de virus résistants, ce qui risque de compromettre l'avenir thérapeutique de la mère, et celui de l'enfant s'il est infecté. L'utilisation d'une bithérapie zidovudine + lamivudine entraîne un risque de résistance à la lamivudine si elle ne permet pas un contrôle de la charge virale. La monothérapie par la zidovudine, telle qu'elle est utilisée pour la prophylaxie de la TME, entraîne plus exceptionnellement des résistances. La meilleure prévention du phénomène de résistance est d'assurer une réduction maximale de la charge virale par un traitement puissant chez la mère.

Co-infection par les virus des hépatites

Virus de l'hépatite C

Le taux de TME est d'environ 14 p. 100 (versus 4 p. 100 en cas de mono-infection par le VHC). Le rôle protecteur du traitement antirétroviral vis-à-vis de la transmission du VHC est suspecté, mais non démontré. 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. Aucune mesure prophylactique n'a démontré formellement son utilité pour prévenir cette transmission, y compris la réalisation d'une césarienne programmée.

Virus de l'hépatite B

Le risque de TME est très élevée ; il est fonction de la virémie VHB. La prévention est efficace dans plus de 95 p. 100 des cas. Il s'agit de la sérovaccination de l'enfant à la naissance : Ig anti-VHB IV (30 UI/kg) à J0 et vaccination à J0, M1 et M6. La lamivudine a été envisagée en prophylaxie de la TME du VHB, mais son efficacité n'a pas été étudiée.

Recommandations 2006 pour la prévention de la TME

Traitement

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 doit permettre d'atteindre une charge virale plasmatique indétectable, ce qui implique habituellement l'utilisation d'une multithérapie.

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 séropositivité VIH à leur compagnon de le faire. 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 6-1)

On choisira habituellement une multithérapie comportant 2 INTI et 1 IP. Les deux INTI sont classiquement la zidovudine et la lamivudine sauf cas particuliers (voir Chapitre 9). L'association stavudine + didanosine est contre-indiquée en raison du risque d'acidose lactique. 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 raison du risque de syndrome d'hypersensibilité, même s'il ne semble pas accru au cours de la grossesse. L'association de trois INTI n'est pas recommandée en raison du risque additif de toxicité mitochondriale chez le fœtus. Enfin, il n'y a pas d'argument actuel pour ajouter de la zidovudine au traitement antirétroviral d'une femme enceinte, si celui-ci est efficace au plan virologique et bien toléré.

Le choix de l'IP repose habituellement sur des molécules pour lesquelles il existe des données cliniques : nelfinavir, saquinavir, indinavir ou lopinavir. On ne dispose pas de données sur les IP plus récents : atazanavir, fosamprénavir, tipranavir et darunavir. Les données pharmacologiques plaident en faveur de l'utilisation d'un IP potentialisé en raison de résultats concordants montrant une baisse des concentrations plasmatiques résiduelles au 3^e trimestre de la grossesse.

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

Tableau 6-I Recommandations pour l'utilisation des antirétroviraux chez la femme enceinte en 2006

ARV	Risques pendant la grossesse	Rationnel	Grade
Recommandations			
INTI			
Zidovudine	Toxicité mitochondriale Nné (IIa) Anémie (Ia)	Recul important depuis 1994 (IIa) Monothérapie TME 8 p. 100 (Ia) Monothérapie + césarienne TME 1 p. 100 (Ia) Utilisation dans multithérapie	A
Lamivudine	Toxicité mitochondriale Nné (IIa) Effet additif probable sur la toxicité mitochondriale de la zidovudine chez le Nné (IIb)	Recul important depuis 1997 (Ia) Bithérapie TME 1 p. 100 (IIa) Utilisation dans multithérapie	A
Didanosine	Acidose lactique (didanosine + stavudine)	Phase II et cohortes (IIa)	B
IP			
Lopinavir		Puissance virologique hors grossesse IP le plus utilisé actuellement chez la femme enceinte dans les cohortes (IIb)	A
Nelfinavir	Pharmacologie variable Puissance virologique inférieure à IP/r hors grossesse	IP le plus utilisé dans essais et cohortes (IIb)	A
Saquinavir		Bonne tolérance (IIa)	A
Alternatives			
INTI			
Abacavir	Hypersensibilité de 5 p. 100 à l'initiation	Peut remplacer la zidovudine si contre- indication	B
Stavudine	Acidose lactique (stavudine + didanosine)	Recul dans les cohortes pour l'association stavudine + lamivudine (IIb)	B
IP			
Indinavir	Sous-dosages fréquents (IIb)	Molécules relativement anciennes Quelques données de cohortes (IIb)	B
Fosamprenavir		Expérience avec amprenavir	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) AZT + NVP monodose : TME 2 p. 100 (Ia) Prophylaxie TME de « rattrapage » Poursuite d'un traitement antérieur à la grossesse OK	A

Tableau 6-I (suite) Recommandations pour l'utilisation des antirétroviraux chez la femme enceinte en 2006

Données insuffisantes			
INTI			
Ténofovir	Tubulopathie Anomalies osseuses chez l'animal à dose supratherapeutique	Bonne tolérance à court terme chez l'adulte	C
Trizivir	Toxicité mitochondriale potentielle cumulée des 3 INTI	Observance	C
Emtricitabine	Pas de données	Proche de la lamuvidine	C
IP			
Atazavir/r	Risque d'hyperbilirubinémie chez le fœtus et le Nné Passage placentaire : risque inconnu		C
Tipranavir/r			C
Inhibiteur de fusion			
	Absence de données chez la femme enceinte	Traitement de virus résistants Passage placentaire improbable (pas de données)	C
Non recommandés			
Association didanosine + stavudine	Acidose lactique pendant grossesse	Quelques études de phases I/II	A
Efavirenz	Tératogénicité animale Anomalies du tube neural humain (IIb) Contre-indiqué au 1 ^{er} trimestre	Possible utilisation après le 2 ^e trimestre (après l'organogenèse, 12 SA) mais pas de recul	A

Nné : nouveau-né.

Quand débiter le traitement ?

Les précédentes recommandations étaient de commencer au début du 3^e trimestre afin de limiter la durée d'exposition du fœtus aux antirétroviraux. Les données de l'EPF montrent que le taux de TME est plus élevé lorsque la durée de traitement est inférieure à 3 mois (12 semaines). Ce risque est particulièrement élevé en cas d'accouchement prématuré avant 7 mois, si la charge virale maternelle n'est pas contrôlée.

Par conséquent, le groupe d'experts recommande désormais de commencer le traitement :

- à la fin du 2^e trimestre (6^e mois, au plus tard 28 SA), en l'absence de risque d'accouchement prématuré ou de charge virale élevée ;
- dès le début du 2^e trimestre (4^e mois, avant 20 SA), en présence d'un facteur de risque d'accouchement prématuré, notamment un antécédent de prématurité, une grossesse gémellaire, un tabagisme ou une toxicomanie, une 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, éventuellement, de l'adapter pour atteindre l'objectif thérapeutique (charge virale indétectable < 50 copies/ml) avant l'accouchement.

Principales situations

• *La femme est déjà sous traitement antirétroviral.* Le traitement est nécessaire pour la santé de la femme. Cette situation concerne actuellement 30 p. 100 des femmes enceintes séropositives.

Si 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, l'association didanosine + stavudine sera remplacée par deux autres INTI. Le ténofovir sera remplacé par un autre INTI. En cas de trithérapie d'INTI, le troisième agent pourrait être remplacé par un IP.

Si la charge virale plasmatique est détectable (> 50 copies/ml), il est nécessaire de réévaluer le traitement avec vérification de l'observance, dosages médicamenteux, test génotypique de résistance (voir Chapitre 4). Les experts recommandent que les femmes en situation d'échec thérapeutique soient prises en charge par des équipes spécialisées incluant un virologue.

• *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 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.

En l'absence d'indication maternelle, le traitement préventif de TME sera débuté le plus souvent à la fin du 2^e trimestre, à 26-28 SA (voir plus haut). L'objectif est une charge virale indétectable avant l'accouchement, quel que soit le traitement. Il s'agit habituellement d'une trithérapie de 2 INTI et 1 IP (voir plus haut). Chez une femme ayant une charge virale initiale faible (< 1 000 copies/ml), certains envisagent toujours de limiter l'exposition médicamenteuse en proposant une bithérapie zidovudine + lamivudine ou une monothérapie de zidovudine associée à une césarienne programmée. Une telle stratégie, longtemps appliquée en routine, ne peut s'envisager aujourd'hui que dans des cas exceptionnels, après discussion multidisciplinaire, après avoir 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.

Si la femme a une indication thérapeutique (symptômes cliniques ou CD4 < 350 mm³), le traitement antirétroviral est débuté et fondé sur une trithérapie de 2 INTI et 1 IP (voir plus haut). Si l'indication thérapeutique n'est pas urgente, on attendra par précaution 12 SA pour le débiter.

• *Prise en charge tardive au 8^e-9^e mois.* La mise en route d'une prophylaxie doit être rapide, mais le degré d'urgence varie selon le moment de la prise en charge. Cette situation survient souvent dans un contexte de grande précarité sociale et/ou psychologique et peut nécessiter le recours à des modalités de prise en charge inhabituelles (hospitalisation, hospitalisation à domicile pour grossesse à risques) permettant de mieux assurer le traitement préventif de la TME.

• *Prise en charge tardive avant le début du travail.* Un test de dépistage du VIH rapide doit être effectué, puis confirmé sur un deuxième prélèvement avec test rapide, puis par un test de dépistage classique. Si le terme est avancé, l'indication thérapeutique peut être posée après information de la patiente sur les résultats de deux tests rapides de dépistage du VIH et sans attendre les résultats immunovirologiques.

Dans tous les cas, la charge virale doit être réduite rapidement. Une trithérapie associant deux INTI (zidovudine + lamivudine) et un IP (lopinavir/r) est recommandée.

Une césarienne programmée doit être proposée car le délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant. Le traitement prophylactique du nouveau-né doit être renforcé (*voir ci-dessous*).

• *Prise en charge pendant le travail.* La situation peut se produire à terme ou lors d'un accouchement prématuré. Le dépistage de l'infection par le VIH 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 TME, validée dans des pays en développement, est réservée en France à ce type de situations où la prévention pendant la grossesse n'a pas eu lieu. Elle expose à un risque élevé d'émergence de virus résistants aux INNTI en cas d'arrêt d'immédiat du traitement dans le post-partum. Pour diminuer ce risque chez la mère, il est important de prescrire une multithérapie pendant 2 semaines en post-partum, même en l'absence d'indication thérapeutique au long cours pour la femme. L'intérêt de la névirapine chez une femme chez qui une trithérapie conventionnelle est débutée n'est toutefois pas établi.

Chez l'enfant, un traitement post-exposition intensifié est recommandé (*voir p. 102*).

Cas de l'infection par le VIH-2

La charge virale est spontanément basse, et les données de la cohorte EPF confirment que le taux de TME, même en l'absence de prophylaxie, est faible (< 2 p. 100). Le VIH-2 est naturellement résistant aux INNTI. Chez une femme infectée par le VIH-2 enceinte, en l'absence d'indication maternelle de traitement, il est recommandé de mettre en place une prophylaxie par la zidovudine en monothérapie, sans césarienne programmée systématique. En cas d'indication maternelle ou de séroconversion pendant la grossesse, une multithérapie avec IP potentialisé est recommandée.

Situations particulières

Un traitement préventif de la 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'autre toxicité sévère des INTI, ou en présence de multiples mutations de résistance aux INTI. L'avis d'un expert est indispensable.

Co-infection VHC ou VHB

Le traitement antiviral de l'infection par la 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 de suspendre son utilisation pendant la grossesse, en raison des incertitudes sur son risque fœtal ;
- si la femme n'est pas traitée et qu'il n'existe pas d'indication à traiter le VHB, il faut discuter l'introduction de la lamivudine ou de 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 TME se fait par sérovaccination à la naissance (Ig anti-HBs IV à 30 UI/kg, à doubler en cas de présence d'antigène HBe + vaccin anti-HB à J0, M1 et M6).

Prophylaxie pendant l'accouchement

La perfusion de zidovudine est toujours recommandée, car les données récentes de l'EPF confirment l'effet préventif de cette perfusion lorsque la charge virale à l'accouche-

ment est élevée (> 10 000 copies/ml). En revanche, il n'a pas été possible de démontrer l'impact de la zidovudine pendant l'accouchement lorsque la charge virale est contrôlée, ce qui donne lieu à une incertitude sur son rapport bénéfices/risques chez une mère traitée efficacement avec une charge virale indétectable. 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. La seule contre-indication est un antécédent d'intolérance grave.

Les indications de la névirapine intrapartum sont limitées aux prises en charge tardives, aux cas d'observance incomplète et/ou aux échecs virologiques avec un virus sensible à cette molécule.

Choix du mode d'accouchement

Au vu des données existantes, les experts considèrent que la césarienne programmée n'est pas conseillée lorsque la charge virale est indétectable vers 36 SA sous multithérapie, car elle n'apporte aucun bénéfice en termes de prévention de la TME dans ce cas. Elle ne doit donc pas être systématique. 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 en cas d'ARN VIH-1 plasmatique supérieur à 400 copies/ml. La césarienne 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 toutefois 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, assistante sociale, pédiatre, médiatrices, 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 de 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 de l'infection par le VIH. Les experts recommandent une consultation pédiatrique anténatale systématique en cours de grossesse pour expliquer à la mère (ou au couple) le suivi de l'enfant et envisager les questions sur la confidentialité.

Suivi obstétrical

Les points à souligner sont les suivants :

- l'importance de la détection et de la prévention de facteurs de risque d'accouchement prématuré. En cas de risque élevé (notamment une grossesse gémellaire, un antécédent d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive, une conisation du col) ou de menace d'accouchement prématuré, la prévention par les antirétroviraux doit être débutée plus précocement, 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 par le VHC et/ou le 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 de leur risque potentiel et discutées avec la femme. Des données récentes de l'EPF et d'autres équipes européennes suggèrent que le risque de TME lors d'une amniocentèse n'est pas important. Toutefois, les effectifs sont faibles et ne permettent pas de conclure. 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 SA, 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 la 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. Au-delà de 32 SA, il faut procéder à l'extraction, le plus souvent par césarienne. 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 au plan virologique ;
 - le suivi gynécologique doit être poursuivi, y compris pendant la grossesse, notamment le frottis cervical (voir Chapitre 5).

Suivi de l'infection par le VIH

• *Suivi biologique.* Il doit être plus fréquent qu'en dehors de la grossesse. En l'absence d'anomalie ou d'antécédent particulier, il doit inclure (Tableau 6-II) :

- une évaluation de l'efficacité du traitement (mesure du taux de CD4 et de l'ARN-VIH plasmatique), qui sera mensuelle chez une femme qui débute le traitement pendant la grossesse ; chez une femme déjà traitée au long cours de façon efficace, la surveillance est trimestrielle, puis tous les mois à partir du 6^e mois de grossesse ;
- la mesure de charge virale au 8^e mois permet de décider du mode d'accouchement ;
- une évaluation simple de la tolérance biologique aux antirétroviraux tous les deux mois puis tous les mois à partir du 6^e mois de grossesse.

Les examens systématiques sont le suivi hématologique (NFS) et les transaminases. Il faut noter particulièrement que 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 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 d'autres 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 cholestérolémie est inutile car ininterprétable chez la femme enceinte.

Le dépistage du diabète est fait au 6^e mois, comme cela est recommandé chez toute femme enceinte, et à chaque trimestre en cas de traitement incluant un IP. En cas de trouble glycémique ne se normalisant pas sous régime, un avis spécialisé est nécessaire.

Tableau 6-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 2^e intention chez la femme enceinte (voir Tableau 6-I). Le suivi clinique aussi bien obstétrical que médical doit être mensuel, en comportant une évaluation de l'observance. 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. Voir le suivi spécifique, notamment pour le ténofovir et l'atazanavir

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

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

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

(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).

• *Tests génotypiques de résistance.* Les recommandations sont identiques à celles préconisées en dehors de la grossesse (voir Chapitre 9). Un test génotypique de résistance est indiqué :

- systématiquement avant la mise sous traitement, en l'absence de test antérieur. En cas de détection d'une souche présentant une résistance à la zidovudine ou à la lamivudine, le traitement de la mère devra être adapté, ainsi que celui du nouveau-né (voir p. 102) ;
- en cas d'échec virologique avec une répllication virale supérieure à 500 copies/ml sous traitement.

Notons 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 10). La réalisation d'un dosage 2 semaines environ après la mise en route d'un traitement est recommandée, sans toutefois qu'il y ait un consensus des experts. Plusieurs travaux récents montrent une diminution des concentrations plasmatiques des IP au 3^e trimestre de la grossesse. Toutefois, on ne dispose pas d'études évaluant le bénéfice ou les risques d'une adaptation systématique (le plus souvent une augmentation) de la posologie des IP 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 du 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.

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, l'infirmier, le pharmacien ou le psychologue formés au soutien de l'observance, parfois des médiatrices. L'ensemble des facteurs pouvant influencer sur le suivi médical, l'observance et la qualité de vie de la patiente sera abordé. Il convient en particulier de s'assurer de la compréhension de l'intérêt du traitement et de ses modalités de prise, ainsi que de leur compatibilité avec les conditions de vie de la patiente. Il est tout aussi essentiel d'évaluer la situation sociale et administrative, d'une part, et 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.

Lorsque les mesures habituelles de soutien de l'observance ne s'avèrent pas suffisantes, des mesures spécifiques peuvent être employées, comme l'hospitalisation à domicile obstétricale, destinée aux grossesses à risque et fondée sur le passage quotidien ou biquotidien de soignants au domicile de la patiente 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 être programmées avant l'accouchement et apparaître dans le dossier obstétrical.

S'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 pendant 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.

S'il existait une indication thérapeutique pour la femme elle-même :

– le traitement antirétroviral est poursuivi après l'accouchement. La posologie de l'IP devra être 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, puis selon un rythme habituel de suivi (*voir* Chapitre 5) ;

– 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 que 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, sera de préférence modifié 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. Le nombre de places est encore trop limité.

- *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 que 11 p. 100 sont perdues de vue. Le pédiatre qui suit l'enfant doit encourager 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 termes 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 (niveau Ia). 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 6-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. L'utilisation des autres molécules n'est pas impossible, mais se fait avec une réelle incertitude en termes de doses optimales et de tolérance (voir Tableau 6-III). Différentes situations peuvent être envisagées.

Nouveau-né à terme avec un faible risque de transmission

Sont inclus dans cette situation les nouveau-nés à terme dont les mères ont une charge virale plasmatique à l'accouchement inférieure à 1 000 copies/ml, dont l'accouchement s'est déroulé sans complication et qui ont reçu un traitement prophylactique optimal durant la grossesse. Il n'y a, à ce jour, aucun argument pour modifier le traitement de référence qui 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 (sans adaptation ultérieure de la dose lors de la prise de poids). 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.

Certaines équipes proposent un traitement en deux prises par jour par analogie à la prescription chez l'enfant ou l'adulte infecté. Une étude pharmacologique suggère que ce type d'administration est possible (BIIa). Le raccourcissement de la durée du traitement à

Tableau 6-III Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né⁽¹⁾

Molécule	Formulation	Particularités	Dose totale journalière	Nombre de prises/24 h	AMM (juin 2006)
Zidovudine Retrovir®	Sirop	Terme > 35 sem	Per os 8 mg/kg IV 6 mg/kg	2 à 4	Prévention de la TME
		Terme < 35 sem	Per os 4 mg/kg IV 3 mg/kg	2	
	IV	Terme > 30 sem, à partir de J15 Terme < 30 sem, à partir de S4	6 mg/kg	2 à 3	
		Poids < 1 000 g	IV 1,5 mg/kg	2	
Lamivudine EpiVir®	Sirop		4 mg/kg	2	3 mois
Stavudine Zerit®(1)	Sirop à reconstituer et à garder à + 4 °C	J0 à J13	1 mg/kg	2	Naissance
		À partir de J14	2 mg/kg	2	
Didanosine Videx®	Sirop à reconstituer incluant un anti-acide, à garder à + 4 °C	À jeun	100 mg/m ²	1 à 2	3 mois
Névirapine Viramune®	Sirop	À employer avec une multi-thérapie	2 mg/kg	1 prise < H2 ou H36 si la mère en a reçu	2 mois
Nelfinavir Viracept®	Poudre, comprimés		150 mg/kg	2 ou 3	3 ans

(1) Seule la zidovudine a une AMM pour la prévention de la TME. La stavudine a une AMM dès la naissance pour traiter les nouveau-nés infectés. D'autres molécules antirétrovirales à formulation pédiatrique peuvent être utilisées dans des circonstances particulières (résistance, toxicité) après avis d'expert. Aucune donnée actuelle ne permet de recommander leur utilisation et leur dose optimale. Se référer à l'annexe 1 du chapitre 7 pour connaître les doses employées en dehors du contexte de la prévention.

4 semaines est proposé par certains, mais aucune étude n'est disponible pour argumenter ce choix en termes d'équivalence d'efficacité et/ou de meilleure tolérance (CIII).

Nouveau-né à terme avec un 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 la charge virale maternelle élevée à l'accouchement. Ces situations doivent amener à envisager une intensification du traitement antirétroviral chez le nouveau-né. Les résultats d'essais thérapeutiques ciblant les nouveau-nés dont les mères n'avaient pas reçu de traitement pendant la grossesse ont en effet mis en évidence une meilleure réduction de la TME avec une stratégie antirétrovirale post-natale plus puissante que la zidovudine seule (Ia). Par extension, l'intensification est donc proposée dans toutes les situations à risque élevé de transmission (III).

Les 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) n'ont toutefois pas été réévalués depuis l'utilisation des multithérapies chez les mères. Leur valeur prédictive en présence d'une répllication virale maternelle faible ou indétectable n'est pas connue.

On privilégiera l'association des molécules évaluées à ce jour chez le nouveau-né en termes de pharmacocinétique et de tolérance immédiate (zidovudine, lamivudine, névirapine en dose unique et nelfinavir). L'expérience encore non publiée de l'utilisation du lopinavir/r laisse penser qu'il sera possible d'utiliser plus largement cette molécule dans un avenir proche (III). Dans tous les cas, il convient de noter que ces multithérapies n'ont pas été évaluées en termes d'efficacité ni de tolérance (III). Le rapport bénéfices/risques doit aussi intégrer la possibilité, chez l'enfant, d'induction de résistances virales précoces associées à la névirapine en dose unique (Ia). 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 SA, il est nécessaire d'adapter les doses de zidovudine à 2 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale ou à 1,5 mg/kg toutes les 12 heures par voie intraveineuse (IIa). Si le terme est supérieur ou égal à 30 SA, cette dose unitaire sera 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 la 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 (III). Toutefois, les délais observés pour obtenir les résultats des dosages en rendent l'interprétation délicate.

Enfin, une augmentation de la fréquence des entérocolites ulcéronécrosantes a été rapportée chez les nouveau-nés prématurés de mères séropositives pour le VIH. Le lien avec l'utilisation de la zidovudine, que ce soit par voie intraveineuse ou orale, n'a pu être démontré et ce risque n'a pas été retrouvé dans la cohorte EPF. Cependant, dans la mesure où la suspension de zidovudine est très osmolaire (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 (III).

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 le seuil de charge virale plasmatique maternelle à l'accouchement de 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 6-I). En outre, la voie orale n'est pas toujours possible. Seule la zidovudine disponible en forme intraveineuse est utilisable, éventuellement associée à la névirapine dont l'intérêt est alors la possibilité de son 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), deux options peuvent-elles être discutées :

- l'association de la zidovudine, de la lamivudine et d'un inhibiteur de protéase (nelfinavir dans l'attente de donnée sur le lopinavir/r) ;
- en cas de contre-indication à la voie orale, l'association de la zidovudine IV et de la névirapine en dose unique à la naissance, puis de la lamivudine dès que la voie orale est possible.

La mise en place d'une évaluation prospective au niveau national des pratiques de prévention post-natale est aussi recommandée.

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 jusqu'à présent 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 de 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 :

- la résistance du virus maternel à la zidovudine et une charge virale plasmatique maternelle de moins de 50 copies/ml à l'accouchement : prophylaxie par zidovudine en monothérapie ;
- la résistance à la zidovudine et une charge virale plasmatique maternelle supérieure à 50 copies/ml et inférieure à 1 000 copies/ml à l'accouchement : différentes options peuvent alors être proposées : discussion au cas par cas de l'intensification de la prophylaxie post-natale avec un expert virologue et pédiatre ;
- la résistance à d'autres molécules que la zidovudine et une charge virale ARN VIH plasmatique maternelle supérieure à 50 copies/ml et inférieure à 1 000 copies/ml à l'accouchement : prophylaxie par la zidovudine en monothérapie ;
- si la charge virale VIH plasmatique maternelle est supérieure à 1 000 copies/ml à l'accouchement : discussion au cas par cas de l'intensification de la prophylaxie post-natale avec un expert virologue et un pédiatre.

La mise en place d'une évaluation prospective au niveau national des pratiques de prévention post-natale dans ce contexte de virus maternel résistant est aussi recommandée.

Nourrison de mère infectée par le VIH-2

Étant donné les très faibles taux de transmission du VIH-2 en dehors de tout traitement préventif, le raccourcissement de la prévention post-natale par la zidovudine à 4 semaines peut se discuter. Il n'y a toutefois pas de données ni de consensus autour de cette question (C). Le traitement préventif renforcé s'impose en cas de primo-infection maternelle récente ou d'infection avancée, situations associées à une charge virale élevée et à un risque significatif de transmission à l'enfant (IIa). Le choix des molécules doit alors tenir compte de la susceptibilité spécifique du VIH-2 aux antirétroviraux avec, en particulier, l'inefficacité de la névirapine.

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 quant à 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. Ce risque est augmenté en cas d'allaitement prolongé, d'allaitement mixte, de mastite et de facteurs maternels comme une charge virale VIH plasmatique élevée et des CD4 bas. L'allaitement reste contre-indiqué (Ia).

Prophylaxie anti-infectieuse et vaccinations

Du fait de la diminution majeure du taux de transmission du VIH à moins de 1 p. 100, la prescription systématique de triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim[®]) afin de prévenir la survenue précoce d'une pneumocystose chez les nourrissons de mères séropositives n'est plus effectuée depuis la disponibilité des tests de diagnostic précoce (III).

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

Diagnostic d'infection chez le nouveau-né

Le diagnostic utilise les techniques de détection du virus puisque la présence d'anticorps maternels empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. La recherche du virus peut se faire par PCR ADN à partir des cellules sanguines ou par détection de l'ARN VIH plasmatique. 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 virus VIH-1 du groupe O ou par le VIH-2). Pour poser le diagnostic d'infection, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs, quelle que soit la technique utilisée et le moment du prélèvement.

Inversement, pour poser un diagnostic de non-infection, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois. Les prélèvements précoces effectués dès la naissance et les premiers jours de vie sont informatifs en cas de résultats positifs, ils permettent notamment d'affirmer une infection in utero.

En cas de traitement préventif de la TME, le diagnostic est moins fiable tant que l'enfant est sous traitement antirétroviral. Il faut donc deux prélèvements négatifs après la période de traitement pour considérer un enfant comme non infecté, quelle que soit la méthode utilisée.

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

En cas d'*allaitement maternel*, il est nécessaire de rechercher l'infection dans les trois mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. Cette situation peut se rencontrer chez des nourrissons d'origine africaine.

Si l'enfant a moins de 18 mois et que sa sérologie VIH est positive, une recherche de virus permettra de poser le diagnostic. Au contraire, si l'enfant a plus de 18 mois, un test sérologique sera suffisant pour affirmer ou infirmer l'infection.

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

Concernant la prescription des *tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux*, l'analyse de la sensibilité du virus aux antirétroviraux est recommandée chez tout nourrisson ayant un diagnostic d'infection par le VIH. L'interprétation des résultats devra prendre en compte l'histoire thérapeutique maternelle, incluant le traitement prophylactique de la mère et de l'enfant.

Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse

La toxicité de la zidovudine durant la période de traitement est essentiellement d'ordre hématologique (anémie, neutropénie) (Ia) ; mais des perturbations des enzymes hépatiques, pancréatiques et musculaires sont aussi observées (IIa). Biologiquement, le bilan de surveillance est hématologique, biochimique (ASAT, ALAT, CPK, lipase, LDH), à la naissance, puis à 1, 3, 6, 12 et 18-24 mois ; mais 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 souffrance mitochondriale, tels que le taux des lactates, est en cours d'évaluation. La quantification de l'ADN mitochondrial dans les leucocytes, dans sa technique actuelle, n'est pas prédictive d'une toxicité.

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'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS, <http://www.afssaps.sante.fr>).

Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois ; il doit être poursuivi autant que nécessaire en cas de symptomatologie inexplicée, notamment neurologique. Il n'y a pas, à ce jour, de programme actif de suivi à long terme. Les familles doivent être informées de l'importance de signaler un événement clinique significatif à leur médecin traitant et/ou au centre qui a suivi l'enfant dans les premiers mois de vie.

Aspects sociaux et réglementaires

Les nourrissons nés de mères séropositives bénéficient d'une prise en charge à 100 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, haltes garderies...). Le carnet de santé ne doit pas faire mention du traitement préventif de la TME reçu par l'enfant à la sortie de la maternité, ni de la séropositivité maternelle pour le VIH. Jusqu'au diagnostic de non-contamination, la mention de contre-indication temporaire du BCG doit apparaître et doit être effacée après ce diagnostic.

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

La situation dans laquelle le père n'est pas informé de la séropositivité pour le VIH de la mère, ni des objectifs de suivi du nouveau-né est parfois rencontrée 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 l'enfant si celui-ci l'a reconnu.

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

Le risque d'avoir transmis le virus à son enfant génère une angoisse et des troubles dépressifs qui peuvent retentir sur la qualité des relations parents-enfants dans les mois qui suivent la naissance. Le premier entretien qui suit l'accouchement est fondamental. 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 séropositives n'osent pas toucher ni embrasser leur enfant de peur de le contaminer ; on sait que l'absence durable de contact physique avec un bébé est préjudiciable à son bien-être et à son développement.

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

Les objectifs sont les suivants :

- repérer la détresse psychique des parents et surveiller la qualité des relations parents-enfant dans la période qui précède et qui suit l'annonce du diagnostic virologique de l'enfant : s'assurer de l'existence de liens d'attachement réciproques, que les besoins primaires sont satisfaits, que l'environnement est suffisamment sécurisant et stable, que les parents ont investi leur fonction parentale. Rassurer sur leur capacité à prendre soin de leur enfant et sur 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 à 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 soutenus par l'ANRS, puis dans un cadre réglementaire défini par l'arrêté ministériel du 10 mai 2001. Seuls certains centres sont équipés pour l'AMP à risque viral. La prise en charge est pluridisciplinaire. On estime qu'environ la moitié des couples éligibles pour l'AMP réussiront à avoir un enfant, mais les chances de grossesse diminuent beaucoup au-delà de 38 ans. 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. L'accompagnement psychologique est indispensable, ainsi que le soutien de ce parcours par le médecin qui suit l'infection par le VIH.

Données scientifiques

Présence du VIH, du VHC et 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 pré-

sents 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 [44]. Cette charge virale séminale peut varier chez un même individu. La recherche de virus peut donc être négative sur un éjaculat et positive sur le suivant. Un traitement antirétroviral efficace réduit la charge virale séminale de façon spectaculaire en quelques semaines [45]. Cependant, une charge virale séminale détectable persiste chez environ 5 p. 100 des hommes traités présentant une charge virale plasmatique indétectable [45-47]. Cela peut s'expliquer par la diffusion faible de certaines molécules antirétrovirales dans le compartiment génital masculin, notamment l'amprénavir, le lopinavir, le nelfinavir et le saquinavir, ainsi que l'inhibiteur de fusion. En revanche, les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques, y compris le ténofovir et l'abacavir, atteignent des concentrations optimales dans le tractus génital masculin [48]. Une autre cause possible d'élévation de la charge virale séminale est l'existence d'une infection bactérienne du tractus génital, qui doit donc être systématiquement éliminée [49]. 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 [50-53]. 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 [54], 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 [55, 56]. 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 [57, 58].

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 [59-61].

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. En revanche, quand la quantité d'ARN viral dépasse 10^5 copies/ml dans le liquide séminal, des particules virales, probablement adsorbées à la surface des spermatozoïdes, peuvent persister et être détectées après sélection et lavage [62, 63].

Chez l'homme infecté par le VHC, la préparation du sperme pour l'AMP élimine toute présence détectable d'ARN VHC dans les spermatozoïdes [50-52]. Le risque de transmission du VHC à la femme séronégative et à l'enfant est donc lui aussi 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

Pour les couples dont l'homme est infecté par le VIH, de nombreux résultats ont été obtenus en France avec des inséminations ou des fécondations in vitro utilisant des spermatozoïdes préparés et virologiquement validés. Environ 200 enfants sont nés depuis les premiers protocoles à Paris et Toulouse (ANRS 092 et 096) en 1999. Aucune contamination de la partenaire séronégative n'a été rapportée, et donc aucun enfant n'a pu être contaminé.

En Europe, plusieurs centres prenant en charge les couples dont l'homme est infecté par le VIH (quel que soit le statut sérologique de la femme) sont réunis au sein d'un réseau (CREATHe network). Les résultats viennent d'être collectés pour neuf centres de six pays (Italie, France, Angleterre, Suisse, Allemagne, Belgique) : 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) ; 533 grossesses pour lesquelles le résultat était connu ont abouti à la naissance de 463 enfants. Sous réserve de 9,5 p. 100 de perdues de vue, toutes les femmes (938) ont un test VIH négatif à plus de 6 mois de la dernière tentative d'AMP.

Listes des centres (voir Annexe)

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

Difficultés rencontrées

L'insuffisance de moyens, notamment en personnel, est déplorée par dix centres. Certains centres ne disposent pas de locaux spécifiques pour assurer cette activité et travaillent donc sur des périodes dédiées, ce qui ralentit la prise en charge des couples. La clause de conscience est évoquée dans deux centres vis-à-vis de la prise en charge en AMP des femmes infectées par le VIH, mais ce problème est en cours de résolution.

Les délais de prise en charge demeurent longs (de 6 à 18 mois selon les centres), mais sont comparables à ceux de l'AMP en dehors du contexte viral.

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. 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.

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 laisser à l'équipe prenant

en charge l'AMP le soin de réaliser ce bilan. 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 coelioscopie) et la réserve ovarienne (bilan sanguin hormonal). Comme avant toute AMP, des sérologies infectieuses sont demandées aux deux partenaires (syphilis, *Chlamydiae trachomatis*, VIH, VHC, VHB) ainsi qu'une sérologie de la rubéole et de la toxoplasmose chez la femme.

Techniques d'AMP

Description

La méthode la plus simple est l'insémination artificielle (IA), qui consiste à déposer les spermatozoïdes (du conjoint [IAC], ou d'un tiers donneur [IAD]) soit dans le col de l'utérus (insémination intracervicale [IIC]), soit dans la cavité utérine (insémination intra-utérine [IU]). 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 d'environ 15 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 abimées, 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 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.

Dans la technique de FIV par micro-injection des spermatozoïdes (ICSI, *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. Le plus 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 30 p. 100 par cycle. On peut faire deux à trois tentatives par an, sans compter les transferts d'embryons congelés. Un maximum de quatre ponctions est proposé pour l'obtention d'une grossesse.

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. D'une part, l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme. D'autre part, 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 procédures sont longues et contraignantes, l'investissement physique de la femme est éprouvant. 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. Les grossesses de rang supérieur à 2 (triple ou plus) sont à éviter du fait d'une morbidité périnatale plus grande et de la difficulté à élever les enfants dans ces conditions.

Finalement, l'expérience des années récentes montre qu'environ un couple sur deux s'adressant à un centre d'AMP aura un enfant.

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 par le VIH, le VHC, le 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.

L'AMP chez les couples infectés par le VIH

Les conditions et contraintes sont, d'une part, celles de toute AMP et, d'autre part, celles qui concernent spécifiquement les indications à risque viral, telles qu'elles figurent dans l'arrêté du 10 mai 2001. Cet arrêté doit prochainement être remplacé par une nouvelle réglementation pour les bonnes pratiques en AMP. De plus, on recommande un accompagnement psychologique pour les couples demandeurs d'une AMP, qu'ils puissent ou non être pris en charge dans ce cadre.

L'arrêté du 10 mai 2001 concernant l'AMP dans le contexte de l'infection par le VIH doit, sur la base des résultats acquis ces dernières années, évoluer sur les points suivants :

- le choix de la technique d'AMP (insémination, FIV ou ICSI) ne doit être fait qu'en fonction du bilan de fertilité et non des données virologiques du sperme ;
- les tests virologiques pratiqués sur le sperme pourraient être 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 faciliterait 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 pour les hommes infectés par ce virus ne paraît plus nécessaire ;
- une étude devrait être entreprise pour évaluer les risques de contamination en cas de prélèvement chirurgical des spermatozoïdes d'origine testiculaire ou épидidymaire ;

Par ailleurs, les experts recommandent que le groupe multidisciplinaire puisse exceptionnellement autoriser la prise en charge de patients présentant moins de 200 CD4/mm³, notamment lorsque l'état de santé du patient est bon et que sa charge virale est indétectable sous traitement.

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 dans la fraction finale de spermatozoïdes, mais allègements à venir), le reste est congelé et pourra être utilisé si la recherche de virus est négative. Cependant, une charge virale trop élevée dans le plasma séminal peut contre-indiquer l'AMP. Les causes de cette situation doivent alors être analysées et des attitudes de corrections mises en place : traitement des infections génitales, mise en route ou optimisation du traitement antirétroviral le temps de congeler les échantillons spermatiques nécessaires

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

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

Conditions particulières de prise en charge d'une AMP à risque viral :

• *Homme infecté par le VIH-1 :*

- ayant un suivi régulier de l'infection par le VIH, traité ou non, sans maladie évolutive ;
- CD4 > 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
- ARN VIH plasmatique stable, sans augmentation > 0,5 log₁₀ pendant les quatre mois précédents ;
- charge virale du liquide séminal < 10 000 copies/ml ;
- absence de détection virale (ARN VIH ou ADN proviral) dans la fraction finale de spermatozoïdes ;
- le choix de la technique d'AMP sera fonction de la charge virale du liquide séminal et de la fertilité de l'homme ;
- un suivi trimestriel de l'homme est nécessaire ;
- la femme doit être séronégative pour le VIH dans les deux mois précédant la demande et au moment de la prise en charge ;
- le suivi sérologique sera effectué à 2 semaines, 3 et 6 mois après l'AMP. En cas de grossesse, le mois de l'accouchement et 2 mois après la fin de l'allaitement ;
- 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 régulier de l'infection par le VIH, traitée ou non, sans maladie évolutive ;
- CD4 > 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
- ARN VIH plasmatique stable, sans augmentation > 0,5 log₁₀ dans les quatre mois précédents ;
- informations pour l'aide à la décision qui prendra en compte le risque de contamination de l'enfant à naître et les risques potentiels des thérapeutiques pendant la grossesse ;
- prise en charge de la grossesse et de l'enfant à la naissance par des équipes spécialisées.

• *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.

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 doit être systématique 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, d'une part, vacciner le partenaire et prévoir la (séro)vaccination de l'enfant à la naissance et, d'autre part, prendre des précautions drastiques pour prévenir le risque nosocomial

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, il faut prévoir la conservation de sperme préalable à la mise en route du traitement en cas de projet d'enfant du couple.

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). Les données du suivi biologique et de la prise en charge doivent être colligées dans le cadre de la cohorte VIH-2 de l'ANRS. 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 justifie 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 groupe d'experts recommande :

- 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 de dépistage aux 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 informations et conseils ; et l'information complète du partenaire est un point essentiel.
- La co-infection VHC ou VHB implique une prise en charge spécifique avec un hépatologue.

Le groupe d'experts recommande :

- de *déconseiller fortement le recours aux rapports non protégés avec un partenaire séronégatif dans le but de procréer ;*
- *l'auto-insémination chez la femme infectée par le VIH pour prévenir l'infection d'un partenaire séronégatif ;*
- *de choisir les antirétroviraux compatibles avec une grossesse.*

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 TME a deux objectifs : obtenir une charge virale maternelle indétectable et limiter le risque de toxicité 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 pour une charge virale 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 à l'accouchement et une durée brève du traitement.
- Les toxicités des antirétroviraux pris pendant la grossesse restent une préoccupation importante, et la vigilance doit être particulière pour les molécules récentes.

Le groupe d'experts recommande :

- *d'informer les femmes et, autant que possible, leur conjoint du rapport bénéfices/risques du traitement préventif de la TME (AIII) ;*
- *de poursuivre, chez les femmes traitées avant leur grossesse, un traitement efficace et bien toléré (AIII) ;*
- *de débiter le traitement pour la prévention de la TME à la fin du 2^e trimestre (soit 28 semaines), plus précocement en cas de charge virale élevée ou de facteur de risque accru d'accouchement prématuré (BIIa) ;*
- *d'utiliser, sauf cas particuliers, une trithérapie associant deux INTI et un IP (AIIa), en privilégiant les antirétroviraux pour lesquels le recul est le plus long, notamment zidovudine + lamivudine (AIIa) et la plupart des IP ;*
- *de contre-indiquer : a) l'association stavudine + didanosine (risque d'acidose lactique chez la mère) ; b) l'efavirenz (risque malformatif) ; c) le début de la névirapine au cours de la grossesse (risques immuno-allergiques) (AI) ;*

- de favoriser l'observance par un suivi attentif, et si besoin pour des femmes en difficulté : soutien psychosocial, intervention de médiatrices, voire hospitalisation classique ou HAD obstétricale (AIII) ;
- de déclarer à la pharmacovigilance les expositions périnatales aux molécules moins connues (AIII) ;
- de ne pas pratiquer de césarienne systématique lorsque la femme reçoit une multithérapie avec une charge virale indétectable à la fin du 8^e mois (BIIa). La césarienne programmée reste conseillée en cas 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 VHB (AIII) ;
- de s'assurer de la poursuite du suivi VIH et gynécologique des femmes au décours et à distance de l'accouchement (AIII).

Enfant né d'une mère infectée par le VIH

Le groupe d'experts recommande :

- en l'absence de facteur de risque élevé de transmission, de mettre en place systématiquement un traitement post-natal prophylactique par la zidovudine ;
- d'envisager une intensification du traitement post-natal le plus tôt possible, dans les cas suivants : a) si la mère n'a pas reçu de prévention durant la grossesse et/ou à l'accouchement (AIIa) ; b) si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée de moins de 8 semaines (BIIa) ; c) si la charge virale maternelle ARN VIH plasmatique reste élevée à l'accouchement malgré un traitement anti-rétroviral (BIIa) : supérieure à 1 000 copies/ml en cas d'accouchement par voie basse ou supérieure à 10 000 copies/ml en cas de césarienne programmée ; d) en cas de prématurité (moins de 33 SA). Dans tous les cas, il est recommandé de prendre l'avis d'un centre de référence ;
- chez le nouveau-né à terme, d'utiliser l'association zidovudine + lamivudine + nelfinavir pendant 6 semaines, comme traitement intensifié (AIIa) ;
- d'envisager l'hospitalisation du nouveau-né en cas de multithérapie (AIII) ;
- de prendre en compte, dans le traitement du nouveau-né, les éventuelles résistances du virus maternel (AIII) ;
- de mettre en place une évaluation prospective au niveau national des pratiques d'intensification du traitement post-natal (AIII) ;
- de ne jamais autoriser l'allaitement maternel (AII) ;
- de réaliser normalement le calendrier vaccinal, excepté pour le BCG qui est reporté au moment où le diagnostic de non-infection est posé. La prévention systématique par le TMP-SMZ dans l'attente du diagnostic est abandonnée (BIII) ;
- d'utiliser la technique de PCR ADN VIH ou la PCR ARN VIH pour le diagnostic de l'infection avant 18 mois. Un test génotypique de résistance doit être effectué au moment du diagnostic chez tout enfant infecté.

Points forts sur l'aide médicale à la procréation

- L'AMP répond à deux objectifs :
 - permettre au couple de procréer sans renoncer aux méthodes de protection contre la transmission du VIH ;
 - traiter une infertilité du couple lorsque l'homme, la femme ou les deux sont infectés par le VIH.
- 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 contraintes que pour un couple infertile.
- Lorsque l'AMP est possible, environ un couple sur deux peut espérer avoir un enfant, mais les chances diminuent avec l'âge de la femme.
- Le traitement antirétroviral préalable de l'homme ou de la femme n'est pas requis pour l'AMP.

Le groupe d'experts recommande (AIII) :

- que les centres d'AMP accueillant des couples avec une infection par le VIH leur proposent toutes les techniques d'AMP disponibles (que l'homme, la femme ou les deux soient infectés) ;
- que l'équipe multidisciplinaire chargée de l'AMP inclue un hépatologue, en cas de co-infection par le VHB ou le VHC.

BIBLIOGRAPHIE

Grossesse et nouveau-né

1. BARRET B, TARDIEU M, RUSTIN P, LACROIX C et al. for the French Perinatal Cohort Study Group. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants : clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*, 2003, 17 : 1769-1785
2. CAPPARELLI EV, MIROCHNICK M, DANKNER WM et al. and the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 331 Investigations. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr*, 2003, 142 : 47-52.
3. CHAPPUY H, TRELUYER JM, REY E et al. Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of protease inhibitors in pregnant women who are infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol.*, 2004, 191 : 558-562.
4. 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.
5. COTTER AM, GARCIA AG, DUTHELY ML et al. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth ? *J Infect Dis*, 2006, 193 : 1195-1201.
6. DE LONLAY-DEBENEY P, VON KLEIST-RETZOW JC, HERTZ-PANNIER L et al. Cerebral white matter disease in children may be caused by mitochondrial respiratory chain deficiency. *J Pediatr*, 2000, 136 : 209-214.
7. DESFRERE L, DE OLIVEIRA I, GOFFINET F et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in premature infants born to HIV-positive mothers. *AIDS*, 2005, 19 : 1487-1493.
8. 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*, 2006, 14.

9. DORENBAUM A, CUNNINGHAM CK, GELBER RD et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission : a randomized trial. *JAMA*, 2002, *288* : 189-198.
10. EUROPEAN PAEDIATRIC HEPATITIS C VIRUS NETWORK. A significant sex but not elective cesarean section effect on mother to child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*, 2005, *192* : 1872-1879.
11. FOSTER CJ, BOIX H, ACOLET D et al. Lactic acidosis and hypoglycaemia in three neonates exposed to HAART in utero. *HIV Medicine*, 2001, *2* (abstract 020) : 201.
12. 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.
13. GUAY LA, MUSOKE P, FLEMING T et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine 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.
14. HAYASHI S, BECKERMAN K, HOMMA M et al. Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women. *AIDS*, 2000, *14* : 1061-1062.
15. IOANNIDIS JP, ABRAMS EJ, AMMANN A et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis*, 2001, *183* : 539-545.
16. KOSEL BW, BECKERMAN KP, HAYASHI S et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS*, 2003, *17* : 1195-1199.
17. LALLEMANT M, JOURDAIN G, LE COEUR S et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med*, 2000, *343* : 982-991.
18. LALLEMANT M, JOURDAIN G, LE COEUR S et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med*, 2004, *351* : 217-228.
19. LANDREAU-MASCARO A, BARRET B, MAYAUX MJ et al. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet*, 2002, *359* : 583-584.
20. LE CHENADEC J, MAYAUX MJ, GUIHENNEUC-JOUYAUX C et al. Enquête périnatale française study group. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS*, 2003, *17* : 2053-2061.
21. LYONS FE, COUGHLAN S, BYRNE CM et al. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS*, 2005, *19* : 63-67.
22. MACASSA E, BURGARD M, VEBER F et al. Characteristics of HIV infected HIV children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Ped*, 2006, in press.
23. MANDELBROT L, KERMARREC N, MARCOLLET A et al. Case report : nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *AIDS*, 2003, *17* : 272-273.
24. 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.
25. MARCOLLET A, GOFFINET F, FIRTIION G et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, *186* : 784-789.
26. MARZOLINI C, KIM RB. Placental transfer of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, *78* : 118-122.
27. 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 Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *39* : 189-194.
28. MOFENSON LM, MUNDERI P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, *30* : 200-215.
29. 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.
30. 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.
31. OLIVERO OA, ANDERSON LM, DIWAN BA et al. Transplacental effects of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT) : tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys. *J Natl Cancer Inst*, 1997, *89* : 1602-1608.
32. PETROPOULOU F, MOSTROU G, OLIVERO OA et al. for the women and infants transmission study (WITS) Group. Long-term mitochondrial toxicity in HIV uninfected infants born to HIV-infected mothers. *J AIDS*, 2003, *33* : 175-183.

33. 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/>).
34. SHIRAMIZU B, SHIKUMA KM, KAMEMOTO L et al. Placenta and cord blood mitochondrial DNA toxicity in HIV-infected women receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors during pregnancy. *J AIDS*, 2003, *32* : 370-374.
35. TAHA TE, KUMWENDA NI, GIBBONS A et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1 : NVAZ randomised clinical trial. *Lancet*, 2003, *362* : 1171-1177.
36. THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*, 2000, *14* : 2913-2920.
37. THE 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.
38. THE INTERNATIONAL PERINATAL HIV. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 : a meta-analysis of 15 prospective cohort studies group. *N Engl J Med*, 1999, *340* : 977-987.
39. THORNE C, NEWELL ML. Are girls more at risk of intrauterine-acquired HIV infection than boys ? *AIDS*, 2004, *18* : 344-347.
40. TROCMÉ N, DOLLFUS C. Familles sérodifférentes : de la métaphore à la réalité. *Journal du Sida*. 2005, *177* : 24-26.
41. WADE NA, BIRKHEAD GS, WARREN BL et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 1409-1414.
42. WARSZAWSKI J, TUBIANA R, LE CHENADEC J et al. for the ANRS French Perinatal Cohort. Mother-to-child HIV-1 transmission despite antiretroviral therapy in the EPF-French Perinatal cohort. In press.
43. 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.

Assistance médicale à la procréation

44. TACHET A, DULIOUST E, SALMON D et al. Detection and quantification of HIV-1 in semen : identification of a subpopulation of men at high potential risk of viral sexual transmission. *AIDS*, 1999, *13* : 823-831.
45. 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.
46. 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.
47. COOMBS RW, SPECK CE, HUGHES JP et al. Association between culturable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in semen and HIV-1 RNA levels in semen and blood : evidence for compartmentalization of HIV-1 between semen and blood. *J Infect Dis*, 1998, *177* : 320-330.
48. 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.
49. 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.
50. HALFON P, GIORGETTI C, BOURLIERE M et al. Medically assisted procreation and transmission of hepatitis C virus : absence of HCV RNA in purified sperm fraction in HIV co-infected patients. *AIDS*, 2006, *20* : 241-246.
51. 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.
52. PASQUIER C, BUJAN L, DAUDIN M et al. Intermittent detection of hepatitis C virus (HCV) in semen from men with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HCV. *J Med Virol*, 2003, *69* : 344-349.
53. PEKLER VA, ROBBINS WA, NYAMATHI A et al. Use of versant TMA and bDNA 3. 0 assays to detect and quantify hepatitis C virus in semen. *J Clin Lab Anal* 2003, *17* : 264-270.
54. SCOTT RM, SNITBHAN R, BANCROFT WH et al. Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva. *J Infect Dis*, 1980, *142* : 67-71.

55. 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.
56. JENISON SA, LEMON SM, BAKER LN, NEWBOLD JE. Quantitative analysis of hepatitis B virus DNA in saliva and semen of chronically infected homosexual men. *J Infect Dis*, 1987, *156* : 299-307.
57. ALI BA, HUANG TH, XIE QD. Detection and expression of hepatitis B virus X gene in one and two-cell embryos from golden hamster oocytes in vitro fertilized with human spermatozoa carrying HBV DNA. *Mol Reprod Dev*, 2005, *70* : 30-36.
58. HUANG JM, HUANG TH, QIU HY et al. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. *World J Gastroenterol*, 2003, *9* : 736-740.
59. PASQUIER C, DAUDIN M, RIGHI L et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS*, 2000, *14* : 2093-2099.
60. KIM LU, JOHNSON MR, BARTON S et al. Evaluation of sperm washing as a potential method of reducing HIV transmission in HIV-discordant couples wishing to have children. *AIDS*, 1999, *13* : 645-651.
61. CHRYSTIE IL, MULLEN JE, BRAUDE PR et al. Assisted conception in HIV discordant couples : evaluation of semen processing techniques in reducing HIV viral load. *J Reprod Immunol*, 1998, *41* : 301-306.
62. FIORE JR, LORUSSO F, VACCA M et al. The efficiency of sperm washing in removing human immunodeficiency virus type 1 varies according to the seminal viral load. *Fertil Steril*, 2005, *84* : 232-234.
63. LERUEZ-VILLE M, DE ALMEIDA M, TACHET A et al. Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples : the need for viral validation of processed semen. *AIDS*, 2002, *16* : 2267-2273.

ANNEXE. LISTE DES CENTRES RÉALISANT UNE ACTIVITÉ D'AMP À RISQUE VIRAL VIH (mise à jour de mars 2006, réalisée conjointement par l'Agence de biomédecine et la Haute Autorité de Santé)

Structure	Adresse	Ville	Téléphone	Site internet
CMCO	19, rue Louis-Pasteur, BP 120, 67303	Schiltigheim	03.88.62.83.10 /13	www.sihcus.cmco.fr
CHU de Strasbourg (Hôpital civil)	1, place de l'hôpital, BP 426, 67091	Strasbourg	03.88.11.67.68	www.chru.strasbourg.fr
CHU de Besançon (Saint-Jacques)	2, place Saint-Jacques, 25030	Besançon	03.81.21.88.04	www.chu-besancon.fr
CHU de Lyon (hôpital Édouard-Herriot)	5, place d'Arsonval, 69003	Lyon	04.72.11.77.60 /66	www.chu-lyon.fr
Institut de médecine de la reproduction	6-20, rue Rocca, 13008	Marseille	04.91.16.79.00	www.imr-marseille.com
Laboratoire Caparos- Giorgetti	6-20, rue Rocca, 13008	Marseille	04.91.16.79.16	www.imr-marseille.com
CHU Toulouse (hôpital Paule de Viguier)	330, avenue de Grande- Bretagne, 31059	Toulouse	05.67.77.11.45	www.chu-toulouse.fr
CHU Nancy (maternité A. Pinard)	10, rue du Dr Heydenreich, BP 4213, 54042	Nancy	03.83.34.44.44	www.maternite.chu- nancy.fr
CHU de Rennes (Hôtel-Dieu)	1bis, rue de la Cochardière, 35064	Rennes	02.99.63.13.11	www.chu-rennes.fr
CHU-Maternité Pellegrin	Place Amélie-Raba-Léon, 33076	Bordeaux	05.56.79.56.79	www.chu-bordeaux.fr
APHP Bichat-Claude Bernard	46, rue Henri-Huchard, 75018	Paris	01.40.25.76.71	www.aphp.fr
APHP Cochin	27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75014	Paris	01.58.41.19.14 /15.53	www.aphp.fr
APHP Pitié-Salpêtrière	47, boulevard de l'Hôpital, 75013	Paris	01.42.17.77.10 /78.82	www.aphp.fr