

12

La grossesse chez la femme infectée par le VIH

Le nombre de grossesses menées à terme par des femmes infectées par le VIH a augmenté depuis la diffusion des traitements antirétroviraux. Il est, aujourd'hui, de l'ordre de 800 par an en France. L'Enquête Périnatale Française (EPF) coordonnée par l'ANRS regroupe chaque année environ 60 % des grossesses ; 45 % des femmes sont originaires de zones à forte séroprévalence du VIH, principalement d'Afrique de l'Ouest ; un tiers des femmes découvrent leur séropositivité à l'occasion de la grossesse.

ÉTAT DES CONNAISSANCES EN 1999

Depuis que l'efficacité de l'AZT a été démontrée en 1994 [1], il existe une indication formelle de traitement antirétroviral en cas de grossesse. Actuellement, plus de 90 % des femmes enceintes infectées par le VIH reçoivent de l'AZT en France. Une réduction de la fréquence des nouveau-nés infectés de 14 % à 5 % a été observée depuis 1994 [2]. En parallèle, l'évolution des traitements antirétroviraux a conduit la réflexion vers une intensification du traitement prophylactique. Un essai de tolérance et d'efficacité utilisant l'association AZT- 3TC a été initié en 1997. Cette association avait été choisie sur la base de données de tolérance. Dans cette étude, les résultats préliminaires montrent un taux de transmission de l'ordre de 2 %. Toutefois, des symptômes pouvant faire évoquer une toxicité des antirétroviraux ont été identifiés chez les enfants exposés pendant la grossesse et les premières semaines de vie. Enfin, plusieurs études récentes ont montré qu'une césarienne programmée, avant le début du travail et à membranes intactes, réduit le risque de TME à 1 à 2 %, en association avec une prophylaxie par AZT [3-6].

Il est désormais établi que la plupart des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et autour de l'accouchement. Les résultats d'essais de cohortes montrent que l'AZT prescrit uniquement à partir du troisième trimestre à une efficacité comparable [1, 6].

Ces nouvelles informations ont conduit les experts à modifier leurs recommandations. L'indication et le choix des antirétroviraux devront être discutés en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, en terme de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, d'embryo-fœto-toxicité potentielle, et du risque de progression de la maladie VIH chez la mère. Ce traitement ne doit pas être décidé dans l'urgence, mais après une information de la femme, si possible avec le père.

Ainsi la prescription des antirétroviraux durant la grossesse est particulièrement difficile, et la prise en charge de la femme enceinte infectée par le VIH nécessite une collaboration étroite entre le spécialiste du VIH, l'obstétricien, le pédiatre et la femme elle-même, ce d'autant qu'actuellement la moitié des femmes enceintes sont traitées au début de la grossesse.

ANTIRÉTROVIRAUX ET GROSSESSE : DONNÉES ET INCERTITUDES ACTUELLES [7-10]

À l'exception de l'AZT et de l'association AZT-3TC, la tolérance des divers antirétroviraux utilisés pendant la grossesse est encore mal évaluée. Les seules études cliniques ont porté sur de petits effectifs, avec un suivi limité au court terme.

Les IN et les INN actuels passent la barrière placentaire et sont présents dans le sang fœtal et le liquide amniotique. Le passage placentaire des IP est moins bien connu : des données préliminaires suggèrent que l'indinavir passe bien la barrière placentaire alors que le ritonavir la passe faiblement dans le modèle du placenta perfusé ex vivo ; le passage du saquinavir et du nelfinavir n'a pas encore été rapporté.

L'exposition aux antirétroviraux peut potentiellement entraîner des effets plus sévères chez l'embryon et le fœtus que chez l'enfant ou l'adulte (pour les nucléosides par l'interaction avec l'ADN génomique et mitochondrial, et pour les antiprotéases, par l'interaction avec le système du cytochrome p450, avec le risque d'accumulation et de toxicité tissulaires).

Études chez l'animal

À défaut de recul clinique suffisant pour conclure, les expériences de toxicologie pré-clinique apportent des éléments utiles

de réflexion sur les médicaments, mais ne préjugent pas complètement de la tolérance chez le fœtus humain. Tous les antirétroviraux présentent une certaine toxicité cellulaire, clastogénicité et/ou mutagénicité *in vitro*, mais tous n'ont pas fait l'objet d'études de carcinogénicité transplacentaire. Une augmentation de fréquence des tumeurs a été rapportée chez des souriceaux nés de mères traitées par de fortes doses d'AZT.

La plupart des antirétroviraux ne provoquent pas de malformations fœtales aux doses usuelles chez les rongeurs ou les lapines. Des hydrocéphalies ont été observées chez la souris avec la ddC, mais à des doses très élevées. Le seul antirétroviral qui est tératogène dans une étude animale est l'éfavirenz, qui a entraîné une fréquence élevée de malformations du système nerveux central chez le singe. Il faut souligner que la plupart des molécules n'ont pas été testées chez le singe.

Données cliniques

Plusieurs essais sont en cours pour évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de divers antirétroviraux. Elles portent chaque fois sur de petits effectifs, et ne permettront pas de révéler d'éventuels effets secondaires rares.

IN

Le traitement préventif par AZT est celui pour lequel on dispose du plus grand nombre de données, à la fois en termes d'efficacité et en terme de tolérance : les données de tolérance recueillies de façon prospective depuis la mise en place de ce traitement systématique de la TME n'ont pas montré de tératogenèse ni de fœtotoxicité, et aucun effet indésirable n'a été observé lors du suivi d'une cohorte d'une centaine d'enfants issue de l'essai ACTG 076, avec un recul de 2 à 3 ans [11].

L'association AZT + 3TC est celle pour laquelle on a accumulé le plus de données de tolérance tant chez la femme enceinte que chez le nouveau-né. L'étude d'observation ANRS 075 qui associait AZT et 3TC à partir de 32 semaines d'aménorrhée, puis l'association AZT-3TC pendant les 6 premières semaines de vie chez le nouveau-né, a inclus 445 couples mère-enfant [12]. L'analyse de tolérance effectuée chez les 200 premiers enfants ayant plus de 6 mois de suivi, a révélé que deux enfants non infectés par le VIH ont présenté des anomalies neurologiques graves liées à un dysfonctionnement mitochondrial, et ayant entraîné leur décès à l'âge d'environ 1 an. Une pathologie mitochondriale a également été mise en évidence chez un autre enfant de cet essai, clini-

quement asymptomatique. Ces observations ont conduit à organiser la recherche rétrospective d'autres cas éventuels d'atteinte mitochondriale chez les enfants inclus dans l'Enquête Périnatale Française (qui regroupe actuellement plus de 5000 couples mère-enfant), qu'ils aient été ou non exposés aux antirétroviraux : cinq autres cas suspects de cytopathie mitochondriale ont ainsi été identifiés chez des enfants non infectés, dont 3 sont pauci-symptomatiques ; 3 d'entre eux ont été exposés à l'AZT seul, et 2 à l'association AZT-3TC. Ces anomalies mitochondriales ont été observées chez des enfants exposés aux IN en fin de grossesse et asymptomatique à la naissance [9].

Ces observations ne permettent pas de conclure à une relation causale entre la survenue de pathologies mitochondriales et l'administration d'antirétroviraux. Cependant les IN sont connus pour avoir une toxicité mitochondriale [7, 13]. Bien que rien ne permette de l'affirmer aujourd'hui, on ne peut exclure un risque plus élevé de toxicité lors de l'emploi simultané de 2 molécules de cette classe. Des études rétrospectives et prospectives sont en cours.

INN

La névirapine semble bien tolérée après une dose unique chez la femme enceinte, au moment du travail. En revanche, aucune donnée n'est disponible sur l'exposition prolongée in utero ou néonatale, en dehors d'une seule étude, portant sur quelques couples mère-enfant. L'éfavirenz, en raison de sa tératogénicité chez l'animal, est contre-indiqué au cours de la grossesse.

IP

Il existe un certain nombre d'inquiétudes théoriques quant à l'utilisation de l'indinavir en fin de grossesse. Ce médicament entraîne certains effets indésirables (ictère, hyperbilirubinémie, et calculs rénaux) qui pourraient être problématiques chez le nouveau-né. Les interactions potentielles entre le cytochrome p450 et le ritonavir sur des cellules hépatiques fœtales non matures soulèvent aussi un certain nombre d'inquiétudes.

Les résultats des études observationnelles chez des femmes enceintes sous trithérapies (2 IN et 1 IP) actuellement disponibles concernent moins de 200 femmes. Aucune augmentation suspecte du taux de malformations n'a été rapportée ; cependant, le nombre d'enfants exposés au premier trimestre est encore faible. Quelques pathologies néonatales, très multiformes, ont été rapportées. Dans une étude portant sur un petit nombre de femmes, un taux anormalement élevé d'accouchements prématurés a été décrit mais ceci n'a pas été confirmé.

L'exemple des mitochondriopathies incite à considérer que les effets toxiques potentiels des antirétroviraux administrés in utero et en période périnatale sont les mêmes que ceux qui sont observés chez les adultes et les enfants traités. D'autre part, il est important de noter que la cytopathie mitochondriale peut être asymptomatique à la naissance, et n'a pu être mise en évidence que grâce à un suivi prospectif rigoureux. Le risque d'effets secondaires à manifestation retardée appelle à une vigilance et un suivi à long terme.

PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE

Dans tous les cas, et a fortiori si l'infection VIH est découverte à l'occasion de la grossesse, la poursuite de cette grossesse sera discutée avec la patiente, et dans la mesure du possible avec le père, auquel un dépistage doit être proposé. En 1999, plus de 60 % des femmes décident de poursuivre leur grossesse.

En fonction du bilan clinique, immunologique, virologique et du rapport bénéfice-risque pour la femme et l'enfant la décision de poursuite de la grossesse se fera de manière individualisée avec le soutien d'une équipe pluridisciplinaire.

Le risque de TME est corrélé à l'importance du déficit immunitaire et à la charge virale de la mère, mais il n'existe pas de valeur seuil au-dessous de laquelle ce risque serait inexistant. Ceci doit être clairement indiqué à la femme [14].

Il est désormais établi que la plupart des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et autour de la naissance [15]. Il est recommandé de ne débiter la prophylaxie antirétrovirale pré/post-exposition qu'au début du troisième trimestre, ce qui permet de limiter la durée de l'exposition in utero aux antirétroviraux.

Mesures obstétricales de prévention de la transmission mère-enfant

La prévention doit porter sur les facteurs de risque obstétricaux de TME qui ont été identifiés : infections cervico-vaginales et MST, accouchements prématurés, rupture prématurée des membranes et chorio-amniotites bactériennes. L'amnioscopie est contre-indiquée en toute circonstance. Il convient d'éviter autant que possible les gestes pouvant entraîner des échanges sanguins materno-fœtaux. Certains gestes tels que les versions par

manœuvres externes sont à proscrire. Le cerclage du col, lorsque son indication est indiscutable, doit être précédé par une prophylaxie antirétrovirale, qui sera débutée au minimum 15 jours avant le geste. Les indications éventuelles d'amniocentèse ou d'autres gestes invasifs doivent être soigneusement pesées au vu de leur risque potentiel, et discutées avec la femme. En pratique, il est possible d'éviter le dépistage agressif des trisomies 21, mais si la décision d'amniocentèse devait être prise devant une probabilité élevée d'anomalie chromosomique ou d'une maladie monogénique grave, elle devrait être faite avec des précautions techniques rigoureuses (en évitant si possible l'abord transplacentaire) et précédée par une prophylaxie antirétrovirale. En pratique la nécessité de faire précéder ces gestes par une prophylaxie antirétrovirale revient à débiter le traitement préventif de TME plus tôt que prévu.

L'option d'une césarienne programmée à 38 semaines d'aménorrhée doit être envisagée dans la stratégie de prévention. Toutefois, le choix du mode d'accouchement doit tenir compte du rapport entre le bénéfice potentiel pour l'enfant et le risque de l'intervention pour la femme. Les risques maternels sont post-opératoires immédiats, mais concernent aussi les complications obstétricales en cas de grossesse ultérieure, en particulier s'il s'agit d'une femme africaine désireuse de retourner dans son pays d'origine. Il n'est pas certain que la césarienne apporte un bénéfice supplémentaire chez les femmes recevant une association antirétrovirale plus puissante que l'AZT en monothérapie.

Par ailleurs, la césarienne en cours de travail ou à membranes rompues ne semble pas diminuer le taux de TME par rapport à l'accouchement par voie vaginale.

Aussi, quels que soient le mode d'accouchement et le traitement antirétroviral de la mère, la perfusion d'AZT pendant le travail est un composant essentiel de la prévention, a fortiori si la femme est vue en urgence uniquement au moment de l'accouchement.

L'allaitement au sein augmentant le risque de transmission, il est donc formellement contre-indiqué, quel que soit le traitement de la mère.

Les différentes situations de prévention de la transmission de la mère à l'enfant

Chez une femme ne nécessitant pas un traitement antirétroviral dans l'immédiat

Si la femme a plus de 500 lymphocytes CD4/mm³ et moins de 30 000 copies par ml d'ARN-VIH en début de grossesse, le traitement antirétroviral ne s'impose pas immédiatement pour elle-même (*voir*

p. 51 Recommandations pour l'institution d'un traitement antirétroviral chez l'adulte, *chapitre 6, Traitement antirétroviral*).

- *L'administration d'AZT selon le schéma de l'essai ACTG 076/ANRS 024 est la prophylaxie de référence [11].*

Le traitement maternel devrait être débuté au début du troisième trimestre, afin de limiter la durée d'exposition fœtale. La dose quotidienne d'AZT administrée à la mère est de 500 mg/jour répartie en 2 à 5 prises en fonction de sa faisabilité. La perfusion d'AZT est à mettre en place même si la femme est vue après le début du travail (perfusion intraveineuse : bolus de 2 mg/kg sur 1 heure, puis 1 mg/kg/heure jusqu'à l'accouchement). En l'absence de tout traitement chez la mère, un traitement « de rattrapage » chez le nouveau-né doit être débuté dès que possible, au plus tard dans les 48 heures.

Sous traitement prophylactique de TME le taux de sélection de souches virales résistantes à l'AZT est faible, a fortiori lorsque la monothérapie est de courte durée et la charge virale initiale faible.

- *La prescription d'une bithérapie prophylactique par IN peut néanmoins être envisagée dans des situations particulières, notamment lorsque la césarienne programmée n'est pas réalisable (refus par la femme ou risque élevé d'accouchement prématuré). Lorsqu'une association de 2 IN est envisagée, l'association AZT+3TC peut être proposée, car elle est la seule qui a fait l'objet d'une évaluation chez la femme enceinte.*
- *L'évaluation de la tolérance et l'efficacité de la névirapine en dose unique au moment de l'accouchement sont en cours d'étude. Récemment, un essai réalisé en Ouganda (HIVNET, 1999) a montré que la névirapine en monothérapie par voie orale (une dose de 200 mg à l'accouchement et une dose de 2 mg/kg chez le nouveau-né dans les 72 heures après la naissance) diminue significativement le risque de transmission. L'efficacité, ainsi que la tolérance, de ce traitement lorsque la femme reçoit déjà de l'AZT ou d'autres antirétroviraux, reste à déterminer, et fait l'objet d'un essai international (ANRS 083/ACTG 316). D'autre part, la place de la névirapine en association, ou en alternative, à la césarienne programmée n'a pas été évaluée. L'utilisation de la névirapine hors protocole, selon les mêmes modalités, peut être envisagée au cas par cas lorsqu'une césarienne programmée n'est pas réalisable comme alternative à la bithérapie AZT + 3TC.*
- *L'AZT peut le plus souvent être arrêté après l'accouchement. A l'arrêt du traitement par AZT, on peut observer une réascension*

de la charge virale qui, cependant, n'est pas significativement plus élevée que la valeur pré-thérapeutique. Un bilan clinique, immunologique et virologique doit être programmé dans les semaines qui suivent l'accouchement pour rediscuter une éventuelle indication thérapeutique selon les recommandations générales de traitement de l'adulte.

Chez une femme nécessitant un traitement antirétroviral

Il peut s'agir de la découverte de l'infection par le VIH à l'occasion du dépistage systématiquement proposé lors d'une consultation prénatale précoce, ou de l'apparition d'une indication au traitement antirétroviral et d'un début de grossesse chez une femme déjà connue comme infectée par le VIH.

Les chiffres de CD4 et de charge virale doivent être contrôlés avant toute décision, puis régulièrement surveillés.

Le choix des médicaments doit être conforme aux règles de prescription habituellement utilisées chez l'adulte (observance, tolérance, et efficacité virologique immédiate et à long terme optimales). Toutefois, la grossesse comporte certaines spécificités :

– l'indication maternelle peut être différée si le déficit immunitaire est peu sévère (350 à 500 CD4/mm³) et la charge virale peu élevée (10 000 à 30 000 copies /ml), à la condition qu'ils restent stables, sous surveillance immuno-virologique rapprochée. Le traitement préventif de la TME sera alors débuté au 3^e trimestre. Il consistera en une monothérapie par AZT selon le schéma habituel, ensuite le traitement de la femme sera débuté après l'accouchement ;

– si le déficit immunitaire est sévère (CD4 <350/mm³) et la charge virale >30 000 copies/ml, l'indication antirétrovirale pour la femme est certaine et le traitement doit être débuté ; il doit être optimal pour la mère (*voir* p. 51 Recommandations pour l'institution d'un traitement antirétroviral chez l'adulte, *chapitre 6* Traitement antirétroviral) et éviter les médicaments connus pour leur embryo-fœto-toxicité, tels que ddC et éfavirenz. L'AZT doit être inclus dans l'association antirétrovirale en raison de son efficacité prouvée dans la prévention de la TME. Il faut souligner qu'aucune donnée clinique actuelle ne permet de choisir parmi les autres molécules celles qui sont les plus adaptées pendant la grossesse, au-delà du premier trimestre (*voir* plus haut). Cependant, les IN de la RT sont connus pour avoir une toxicité mitochondriale. Bien que rien ne permette de l'affirmer aujourd'hui, on ne peut exclure un risque plus élevé de toxicité lors de l'emploi simultané de plusieurs molécules de cette

classe, et l'indication de l'association de 3 IN, dont la fréquence de prescription augmente chez l'adulte devra être envisagée avec prudence, après évaluation rigoureuse du rapport bénéfices/risques. Le bénéfice de la césarienne programmée reste théorique car non documenté au cours de tels traitements, particulièrement lorsqu'il permettent d'obtenir une charge virale indétectable ; elle doit être systématiquement envisagée lorsque les résultats virologiques ne sont pas satisfaisants (charge virale détectable). La prescription d'une perfusion d'AZT au moment de l'accouchement, et le traitement par AZT du nouveau-né pendant 6 semaines sont recommandés ;

– en cas de primo-infection survenant au cours de la grossesse, le risque théorique de TME est maximal, et son traitement s'impose si la grossesse est poursuivie (*voir chapitre 8, Primo-infection*).

Chez une femme déjà traitée

Les grossesses chez les femmes sous traitement sont de plus en plus fréquentes. Deux situations schématiques peuvent être envisagées :

- Le traitement reçu préalablement à la grossesse est efficace et bien toléré.

Si les résultats immuno-virologiques sont satisfaisants (CD4 >350/mm³ ; charge virale <5 000 copies/ml*) et stables, il n'est pas justifié de modifier le traitement sauf si l'association médicamenteuse comprend des médicaments contre-indiqués pour leur embryotoxique, à savoir la ddC et l'éfavirenz. On ne peut éliminer le risque d'embryo-fœto-toxicité pour aucune molécule antirétrovirale. L'initiation d'une grossesse sous traitement antirétroviral impose que les femmes soient informées de ce risque, qu'une surveillance attentive du développement fœtal soit entreprise.

Pour limiter la durée de l'exposition in utero aux antirétroviraux, l'option d'interrompre le traitement transitoirement (au plus tard jusqu'au début du troisième trimestre de grossesse) a été proposée par certains, selon l'histoire clinique et biologique de la patiente. Cependant, on ne dispose pas de données sur l'impact de cette attitude pour la mère, et il faut prendre en compte le risque d'une telle interruption sur l'adhésion au traitement ultérieur.

Quel que soit le traitement poursuivi pendant la grossesse, l'AZT doit être administré au moment de l'accouchement en perfusion

* Ce chiffre de charge virale est supérieur à celui retenu dans le traitement de l'adulte, il prend en compte la situation très particulière des antiviraux pendant la grossesse.

intraveineuse, puis au nouveau-né durant les premières semaines de vie.

Comme dans la situation précédente, le bénéfice de la césarienne programmée reste théorique car non documenté au cours de tels traitements, particulièrement lorsqu'ils permettent d'obtenir une charge virale indétectable ; elle doit être systématiquement envisagée lorsque les résultats virologiques ne sont pas satisfaisants (charge virale détectable).

- Le traitement reçu préalablement à la grossesse est inefficace.

Si les résultats immuno-virologiques ne sont pas satisfaisants (CD4 <350/mm³ ; charge virale >5 000 copies/ml) malgré une bonne observance, une modification de traitement antirétroviral est souhaitable. L'introduction de l'AZT dans le schéma thérapeutique peut être discutée s'il n'existe pas d'antécédent d'échec récent à cette molécule, d'intolérance ayant justifié son interruption, ou la nécessité de poursuivre la D4T dont l'antagonisme avec l'AZT est connu. La recherche de mutation de résistance (génotypie) est indiquée dans ce contexte.

Quel que soit le traitement poursuivi pendant la grossesse, l'AZT doit être administré au moment de l'accouchement en perfusion intraveineuse, puis au nouveau-né durant les premières semaines de vie.

L'intérêt théorique de la césarienne programmée dans le contexte d'une multithérapie n'a pas été évalué, mais sa réalisation peut être envisagée surtout si les résultats immuno-virologiques en fin de grossesse ne sont pas satisfaisants.

Traitement prophylactique de TME par AZT : schéma posologique (essai ACTG 076/ANRS 083)

AZT chez la mère

- 1) per os, 500 mg/24 h, après la 14^e semaine d'aménorrhée
- 2) en perfusion IV au moment du travail (bolus de 2 mg/kg sur 1 heure, puis 1 mg/kg/heure jusqu'à l'accouchement)

chez le nouveau-né

per os, 2mg/kg/ 6 h, pendant 6 semaines

Indication des tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux dans le cadre de la grossesse

L'étude de la sensibilité aux antirétroviraux ne doit être pas systématique. Elle est discutée en fonction de différentes situations possibles et d'un éventuel traitement antérieur.

- S'il s'agit d'une femme enceinte n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, il n'y a pas d'indication à effectuer des tests de résistance aux antirétroviraux avant l'instauration du traitement prophylactique.
- De même, chez une femme enceinte dont l'ARN-VIH plasmatique est contrôlé, il n'y a pas d'indication de test de résistance aux antirétroviraux.
- Si la femme enceinte a une charge virale élevée sous traitement antirétroviral (qu'il s'agisse d'une indication prophylactique de TME ou d'une indication combinée prophylactique et maternelle), la recherche de virus résistants peut être indiquée dans le cas d'un choix thérapeutique difficile ; elle doit être effectuée avant l'initiation du traitement prophylactique.

Après la grossesse, la prise en charge thérapeutique concerne l'infection maternelle : la prescription de tests de résistance aux antirétroviraux sera effectuée, comme dans les situations d'échec en dehors de la grossesse, dans le cas de doute sur le traitement à instaurer et la prise en charge thérapeutique se fera selon les recommandations conformes aux règles de prescription chez l'adulte.
- Dans le cas de diagnostic d'infection à VIH du nouveau-né, la recherche de virus résistants sera systématique. Elle est effectuée après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant sur un échantillon de plasma positif pour l'ARN-VIH.

SITUATION PARTICULIÈRE

Conduite à tenir chez une femme déjà traitée souhaitant débiter une grossesse

Il apparaît raisonnable de tenter d'obtenir une charge virale la plus basse possible avec un régime thérapeutique ne contenant ni ddC ni éfavirenz. L'introduction de l'AZT dans le schéma thérapeutique peut être discutée s'il n'existe pas d'antécédent d'échec récent à cette molécule, d'intolérance ayant justifié son interruption, ou la nécessité de poursuivre la D4T dont l'antagonisme avec l'AZT est connu. La recherche d'une mutation 215 par génotypie est utile dans ce contexte.

Si la charge virale est indétectable, l'option d'interrompre transitoirement ce traitement pendant la période de conception prévisionnelle pour le reprendre au début du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse peut être discutée chez une patiente peu immunodéprimée afin de limiter l'exposition de l'embryon aux anti-

rétroviraux. Cependant, on ne dispose pas de données sur l'impact de cette attitude pour la mère, et il faut prendre en compte le risque d'une telle interruption sur l'adhésion au traitement ultérieur.

En fait, l'efficacité des combinaisons antirétrovirales récentes s'est accompagnée d'une augmentation de la fréquence des projets de grossesse chez les femmes infectées par le VIH. Cette notion doit être prise en compte lors de la prescription d'antirétroviraux, y compris pour le choix du traitement initial. Les molécules antirétrovirales connues pour leur embryo-fœtotoxicité doivent être évitées dès lors qu'une grossesse est envisageable, et le traitement éventuellement différé si une grossesse est envisagée (voir plus haut).

En cas d'infection maternelle par VIH-2

Le risque de transmission du VIH-2, même s'il est plus faible que pour le VIH-1, existe et doit être pris en compte ; il est évalué à 1 à 2 % en l'absence de traitement prophylactique.

Les indications maternelles sont posées selon des critères exclusivement cliniques et immunologiques comme au cours de l'infection par VIH-1. En effet, on ne dispose pas de test de quantification de l'ARN-VIH-2 plasmatique. Seules les virémies quantitatives cellulaire et plasmatique sont réalisables, mais non disponibles en routine. Leur positivité témoigne d'une réplication virale intense. Le risque de transmission ne pouvant être exclu, l'indication d'un traitement prophylactique de la TME est légitime.

Interruption de grossesse

L'accès à l'interruption de grossesse doit être assuré aux femmes, hors de toute contrainte, dans le cadre de la loi française. Les femmes doivent être informées de ces dispositions légales, qui distinguent les interruptions volontaires de grossesse (IVG) jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée et les interruptions pour motif médical (IMG) au-delà de 12 semaines. La décision d'IMG prend en compte les risques encourus par la mère à poursuivre la grossesse et les risques pour l'enfant. Ceux-ci doivent être évalués en fonction de l'état clinique, immunitaire et virologique, des pathologies associées en tenant compte de l'âge gestationnel. Ainsi, l'examen du dossier doit se faire en concertation entre l'équipe du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal et le médecin qui suit la femme.

PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NÉ

En salle de travail

À la naissance, la plupart des centres proposent un bain de l'enfant dans un produit virucide peu irritant tel que la chlorhexidine mais son intérêt n'est pas démontré. La désinfection oculaire habituellement réalisée en salle de travail a aussi un intérêt théorique. L'aspiration gastrique doit être le moins traumatique possible.

Traitement antirétroviral

L'essai initial de prévention par AZT (essai ACTG076-ANRS024) comportait une phase post-natale de traitement du nouveau-né arbitrairement fixée à 6 semaines. Bien que le rôle préventif de cette phase post-natale du traitement soit difficile à apprécier par rapport à celui des phases pré et per-natales, le traitement post-natal est devenu une règle en pratique quotidienne, y compris lorsque la mère n'a pas reçu de traitement préventif ou n'en a reçu qu'une partie.

Le traitement par AZT en monothérapie est débuté le plus tôt possible, dans les heures qui suivent la naissance à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 heures. Chez le nouveau-né prématuré de moins de 34 semaines, il est probablement souhaitable d'adapter les doses à 1,5 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale ou intraveineuse pendant les 2 premières semaines de vie, puis 2 mg/kg toutes les 8 heures jusqu'à la fin du traitement (schéma en cours d'évaluation dans le PACTG 331). Un contrôle du taux sérique d'AZT peut être utile en cas de prématurité (diminution de la clairance). La voie intraveineuse peut être utilisée si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale ; la dose est alors de 1,5 mg/kg toutes les 6 heures. Un contrôle des paramètres hématologiques est réalisé à J0, J15, J30 et J45. En cas d'anémie ou de neutropénie, le traitement doit être adapté voire interrompu.

La question de la réduction de la durée du traitement de 6 à 4 semaines peut se poser. L'efficacité d'un traitement plus court que 6 semaines n'a pas été validée par des études scientifiques, il convient donc de maintenir 6 semaines de traitement chez l'enfant.

Dans le contexte de toxicité potentielle des IN sur l'ADN mitochondrial, l'adjonction de 3TC à l'AZT peut être discutée dans des situations à risque élevé de transmission. Dans tous les cas la mère doit être informée de la toxicité potentielle des antirétroviraux et du choix proposé par le pédiatre. Les données de tolé-

rance et de pharmacocinétique des autres molécules (en particulier des antiprotéases) chez le nouveau-né, ne sont pas suffisantes pour permettre leur prescription à titre préventif en dehors d'un protocole de recherche.

Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse

Actuellement, plus de 95 % des enfants nés de mères séropositives ne sont pas infectés. Les conséquences à long terme de cette exposition aux antiviraux durant la période embryonnaire et/ou fœtale ne sont pas connues. Les enfants exposés in utero aux antirétroviraux doivent être suivis attentivement cliniquement et biologiquement en particulier pour la recherche d'une pathologie mitochondriale. Tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé aux Centres de Pharmacovigilance.

Le Ministère chargé de la Santé a mis en place un registre de femmes ayant reçu un traitement antirétroviral pendant la grossesse (circulaire DH/DGS n° 42 du 27/10/95) coordonné par la Direction des Hôpitaux. La trace de délivrance des antirétroviraux doit être conservée dans les pharmacies hospitalières pour permettre d'examiner un éventuel effet retardé. Il est donc nécessaire que tout traitement antirétroviral chez une femme enceinte soit signalé à la pharmacie hospitalière, qu'il s'agisse d'une première prescription ou bien de la survenue d'une grossesse chez une femme antérieurement traitée.

CONTRACEPTION ET VIH

La maîtrise par la femme du choix de ne pas concevoir un enfant est d'une particulière importance dans le contexte d'une maladie à la fois chronique et transmissible. Le choix de la contraception doit être adapté à chaque femme, l'information et le dialogue étant comme pour tout traitement au long cours indispensable à l'adhésion. À l'objectif de contraception peut s'ajouter un objectif différent, la prévention de la transmission sexuelle du VIH.

Le préservatif masculin répond à la fois à ces deux objectifs, mais de façon inégale. Alors qu'il s'agit du moyen de choix pour la prévention des MST, il n'est pas le moyen de contraception le plus fiable. Néanmoins, son efficacité contraceptive en utilisation systé-

matique dans le cadre d'un couple stable paraît proche de celle des autres moyens disponibles, et il peut s'agir d'un choix raisonné.

Le préservatif féminin a été validé dans la prévention des MST, mais son efficacité contraceptive n'est pas évaluée.

La contraception orale est la méthode la plus efficace. Elle doit être utilisée en association avec la prévention mécanique, qui couvre l'objectif de prévention de la transmission sexuelle du VIH. Toutefois, l'association des IP et des INN pose des problèmes d'interactions médicamenteuses avec les œstrogènes et/ou les progestatifs (oraux, implantables ou injectables) avec un risque de diminution de l'efficacité de la contraception. Enfin, il convient de respecter les contre-indications des œstroprogestatifs, notamment métaboliques (hyperglycémie, hyperlipidémie) notamment s'il existe d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

L'utilisation du stérilet est une alternative envisageable chez les femmes infectées par le VIH, à condition de respecter les contre-indications classiques (troubles hémorragiques, antécédent de pathologie tubaire,...).

Toute méthode contraceptive féminine doit être associée à l'utilisation de préservatifs, qui assurent la prévention de la transmission sexuelle du VIH et des autres MST. Parmi les informations à donner à ces couples, il faut insister sur l'intérêt d'un traitement antirétroviral post-exposition en cas d'accident de préservatif.

La ligature tubaire n'est pas un moyen de contraception, mais une stérilisation volontaire, qui ne doit être envisagée qu'exceptionnellement et en dernier recours devant une demande de la femme motivée par une contre-indication définitive à la grossesse.

PROCRÉATION ET VIH

Les progrès thérapeutiques et l'amélioration de l'état de santé des personnes atteintes sont à l'origine du refus croissant d'une stérilité imposée qui est vécue comme une discrimination sociale et médicale pour les couples concernés par le VIH.

Dans ce contexte, informer le couple des différentes solutions possibles, de leur risque de transmission virale, évalué au cas par cas en fonction de la situation médicale et psychologique de chacun, est un devoir qui relève d'équipes compétentes.

Il revient à ces équipes d'amener les couples à privilégier la technique de procréation semblant la moins risquée dans le cadre d'une aide médicale à la procréation (AMP). Cette AMP se pose dans des termes distincts selon que les couples sont séro-différents, que l'homme, la femme ou les deux partenaires soient infectés par le VIH.

Les couples séro-différents dont l'homme est séropositif

La procréation chez des couples séro-différents soulève une série de questions éthiques et juridiques qui ont été analysées dans le rapport commun du Conseil National du SIDA et du Comité Consultatif National d'Éthique. Ces deux instances ont conclu qu'il fallait privilégier la technique de procréation semblant la moins risquée c'est-à-dire, dans l'état actuel des connaissances, l'utilisation de sperme préparé et testé négatif pour le VIH. Elles ont souligné la nécessité que celle-ci soit pratiquée dans le cadre de protocoles de recherche multidisciplinaire. Leurs recommandations ont été rendues publiques le 10 février 1998.

L'insémination artificielle avec donneur (IAD) peut être proposée aux couples refusant toute prise de risque.

L'insémination artificielle intra-utérine, la fécondation in vitro, classique ou avec injection intracytoplasmique sont désormais possibles en utilisant des spermatozoïdes préparés et testés négatifs pour le VIH. Ces méthodes réduisent de façon très significative le risque de transmission du VIH à la femme.

La programmation de rapports non protégés au moment de l'ovulation a été envisagée en l'absence de toute proposition aux couples où le père souhaite être le père biologique de l'enfant à naître. Actuellement, la prise de risque que comportent des rapports non protégés, même rares, n'est plus à conseiller au regard des protocoles d'assistance médicale à la procréation.

Les couples séro-différents dont la femme est séropositive

Il n'existe pas de risque de contamination du conjoint si la fécondation est obtenue par insémination (en général réalisée à domicile par le couple après explications du gynécologue). Le problème est celui de la transmission du VIH à l'enfant

Des problèmes éthiques et techniques plus délicats sont posés par la situation des couples séro-différents où la femme séropositive présente une stérilité primaire ou secondaire.

Les couples où les deux partenaires sont séropositifs pour le VIH

Le problème de la transmission materno-fœtale est le même que précédemment. Des incertitudes persistent sur le risque de surinfection réciproque avec des souches résistantes aux antirétroviraux. Les couples doivent en être informés.

Points forts

Les progrès thérapeutiques ont renforcé le désir d'enfant des femmes infectées par le VIH. Sous traitement antirétroviral, le risque de transmission de la mère à l'enfant est d'environ 5 %. Des symptômes pouvant faire évoquer une toxicité mitochondriale ont été identifiés chez les enfants exposés pendant la grossesse aux antirétroviraux. Ainsi la prescription des antirétroviraux durant la grossesse apparaît particulièrement difficile.

La prise en charge de la femme enceinte infectée par le VIH nécessite une collaboration étroite entre le spécialiste du VIH, l'obstétricien, le pédiatre et la femme elle-même.

La plupart des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et autour de la naissance.

Il est recommandé :

- *d'informer les femmes du bénéfice du traitement et du risque de toxicité pour l'enfant des antirétroviraux administrés pendant la grossesse,*

- *de débiter la prophylaxie antirétrovirale au troisième trimestre, de la poursuivre au moment de l'accouchement, puis chez le nouveau-né pendant 6 semaines.*

L'AZT est le traitement prophylactique de référence ; l'option d'une césarienne programmée à 38 semaines d'aménorrhée doit être envisagée dans la stratégie de prévention,

- *de débiter un traitement par multithérapie si l'état immunologique de la femme le nécessite,*

- *de poursuivre les traitements des femmes traitées par multithérapies avant ou en début de grossesse malgré les incertitudes actuelles.*

BIBLIOGRAPHIE

1. CONNOR E.M., SPERLING R.S., GELBER A. et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N. Engl. J. Med., 1994, 331 : 1173-1180.
2. MAYAUX M.J., DUSSAIX E., ISOPET J. et al. Maternal viral load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. J. Infect. Dis., 1997, 175 : 143-148.
3. European Mode of Delivery Collaboration : Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission : a randomised clinical trial. Lancet, 1999, 353 : 1035-1039.

4. International Perinatal HIV Group : The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N. Engl. J. Med.*, 1999, *340* : 977-987.
5. MANDELBROT L., LE CHENADEC J., BERREBI A. et al. Perinatal HIV-1 transmission : Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA*, 1998, *280* : 55-60.
6. WADE N.A., BIRKHEAD G.S., WARREN B.L. et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.*, 1998, *339*, *20* : 1409-1414.
7. GERSCHENSON M., ERHART S.W., PAYK C.Y. et al. Transplacental exposure to AZT is genotoxic to fetal skeletal and cardiac muscle mitochondria. *Am. J. Hum. Gen.*, 1998, *63* : abstract 928.
8. HANSON I.C., ANTONELLI T.A., SPERLING R.S. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J. Acq. Imm. Def. Synd. Hum. Retrovirol.*, 1999, *20* : 463-467.
9. SCALFARO P., CHESAUX J.J., BUCHWALDER P.A. et al. Severe transient neonatal lactic acidosis during prophylactic zidovudine treatment. *Intensive Care Med.*, 1998, *24* : 247-250.
10. SPERLING R.S., SHAPIRO D.E., MCSHERRY G.D. et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS*, 1998, *12* : 1805-1813.
11. CULNANE M., FOWLER M.G., LEE S.S. et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA*, 1999, *281* : 151-157.
12. BLANCHE S., ROUZIOUX C., MANDELBROT L. et al. Zidovudine-lamivudine for prevention of mother-to-child transmission. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL January 31-February 4, 1999 (abstract 267).
13. BRINKMAN K., TER HOFSTEDE H., BURGER D.M. et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors : mitochondrial toxicity as a common pathway. *AIDS*, 1998, *12* : 1735-1744.
14. MAYAUX M.J., TEGLAS J.P., MANDELBROT L. et al. Acceptability and impact of zidovudine prevention on mother-to-child HIV-1 transmission in France. *J. Pediatr.*, 1997, *131* : 857-862.
15. ROUZIOUX C., COSTAGLIOLA D., BURGARD M. et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type I transmission by use of a Markov model. *Am. J. Epidemiol.*, 1995, *142* : 1330-1337.