

■ Obstétrique

Actualités VIH et grossesse

RÉSUMÉ: Les grossesses menées chez les patientes vivant avec le VIH sont devenues fréquentes et beaucoup plus sûres, puisque le taux de transmission du virus à l'enfant est inférieur à 1 % en France. Les recommandations concernant leur prise en charge ont fait l'objet d'une actualisation en octobre 2017 et sont présentées ici.

Certaines situations bien particulières ainsi que l'innocuité des traitements antirétroviraux posent encore question et doivent continuer à faire l'objet d'un suivi attentif.



C. BORIE-MOUTAFOFF
Service de Gynécologie-obstétrique,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au cours de la grossesse est une situation devenue fréquente. La prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (TME) reste l'enjeu principal d'une grossesse menée chez une patiente vivant avec le VIH, même si les immenses progrès réalisés ont permis de réduire drastiquement cette TME, qui est actuellement inférieure à 1 % dans notre pays : 0,3 % entre 2010 et 2015 en France métropolitaine.

Les recommandations françaises rédigées par un groupe d'experts permettent une prise en charge bien codifiée dans la plupart des situations ; elles ont fait l'objet d'une **actualisation en octobre 2017**. Restent, bien entendu, des situations cliniques complexes ainsi que des questions quant à la prise en charge de nos patientes. Les toxicités maternelles, obstétricales et surtout fœtales des antirétroviraux posent question. Le suivi des enfants séronégatifs mais exposés aux antirétroviraux *in utero* reste fondamental.

Épidémiologie de l'infection par le VIH chez la femme enceinte

Les progrès de prise en charge des patientes vivant avec le VIH et l'amélio-

ration de leur pronostic ont engendré de profonds changements dans la pratique des médecins mais surtout dans les projets des patients : le nombre de grossesses a ainsi augmenté et on estime le nombre de naissances de mères vivant avec le VIH en France à **1 500 par an**, ce qui correspond à **2 naissances pour 1 000**. Ces données épidémiologiques sont issues de l'Enquête Périnatale Française (EPF) : étude prospective multicentrique de la transmission du VIH1 et/ou VIH2 et de sa prévention (ANRS CO 01/EPF) [1]. L'EPF existe depuis 1986 et recrute environ 75 % des accouchements chez les patientes infectées par le VIH, ce qui en fait un outil unique au monde et très représentatif de la situation française.

■ La TME

Il existe de nombreux facteurs de risque de TME. Parmi ceux-ci, la charge virale (CV) à l'accouchement est **le plus fortement corrélé au risque de TME**.

Même si ses mécanismes ne sont que partiellement connus, la TME est essentiellement périnatale : elle peut avoir lieu par voie transplacentaire, surtout par microtransfusions lors du travail et de l'accouchement, mais aussi par voie ascendante ou lors du passage du fœtus dans la filière génitale maternelle.

Obstétrique

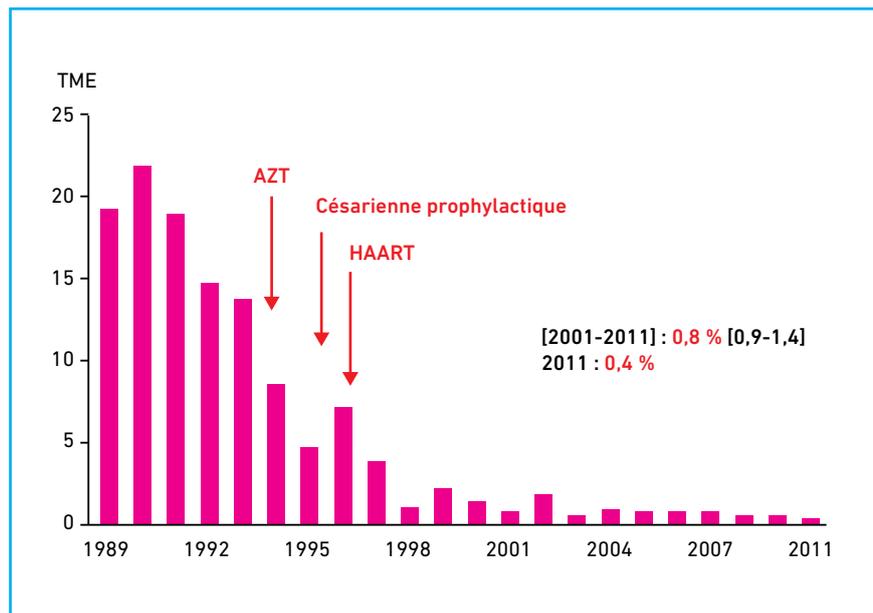


Fig. 1 : Évolution du taux de transmission mère-enfant (TME) chez les patientes vivant avec le VIH en France. Source : EPF (ANRS C001-C011) Inserm U822.

La TME a lieu en fin de grossesse dans 1/3 des cas et au moment de l'accouchement dans 2/3 des cas [2]. La TME orale lors de l'allaitement maternel est par ailleurs bien documentée [3].

Plusieurs grands "tournants" ont permis de diminuer de façon drastique le risque de TME (fig. 1) :

- Le premier tournant a eu lieu en 1994 grâce à la démonstration qu'un traitement par **zidovudine-AZT** réduisait de 2/3 le risque de TME [4], ce qui a ensuite été confirmé par de grandes études américaines et européennes [5, 6].

- Le deuxième tournant a eu lieu en 1995-1996 avec la réalisation de **césariennes prophylactiques** systématiques chez les patientes séropositives pour le VIH, ce qui a entraîné une diminution significative de la TME lors de l'accouchement [7, 8]. Ces publications parues à la fin des années 1990 [7, 8] ont conduit à la réalisation de césariennes chez plus de 70 % des patientes infectées par le VIH au début des années 2000. Depuis, cette pratique

a été largement remise en question puisqu'il a été montré que **lorsque la CV est indétectable (< 50 copies/mL) chez une patiente sous multithérapie ARV, la césarienne programmée ne confère pas de bénéfice en termes de prévention de la TME** [9, 10]. Elle n'est donc plus systématique.

- Enfin, le troisième tournant a eu lieu en 1996 avec l'avènement des puissantes associations d'antirétroviraux (ARV) encore appelées **multithérapies ART ou HAART** (*Highly active antiretroviral therapy*). Plusieurs études ont montré la supériorité des multithérapies par rapport aux monothérapies en termes de prévention de la TME. Le taux de TME est ainsi passé de 20-25 % au début des années 1990 à moins de 1 % actuellement [6, 11].

Récemment, Mandelbrot *et al.* ont montré que, chez les patientes à CV indétectable ayant débuté un traitement ARV efficace avant la grossesse, **aucun cas** de TME n'avait été documenté entre 2000 et 2011 chez plus de 8 000 femmes incluses dans l'EPF [12].

Recommandations pour la prise en charge des patientes enceintes vivant avec le VIH

Depuis 1990, des recommandations sont rédigées par un groupe d'experts scientifiques et paraissent dans un rapport disponible sur le site <http://www.sante.gouv.fr>. Le dernier rapport d'experts, rédigé sous la direction du Pr Morlat, est paru en octobre 2017 [13]. Un chapitre intitulé "Désir d'enfant et grossesse" est rédigé sous la direction du Pr Mandelbrot.

La possibilité d'une grossesse doit faire partie du suivi de toute femme vivant avec le VIH en âge de procréer, et ce d'autant plus que la fertilité des femmes diminue après 35 ans et que certains auteurs ont rapporté de moins bons résultats lors du recours à l'AMP chez ces patientes. Les données montrant l'absence de transmission au sein des couples hétérosexuels ayant des rapports non protégés sous traitement ARV, avec une CV < 50 copies/mL depuis plus de 6 mois (et en l'absence d'infection génitale) [14] ont permis de généraliser le TasP (*Treatment as prevention*) et d'envisager la procréation naturelle comme 1^{re} option.

1. Dépistage et suivi de la grossesse

>>> Concernant le **dépistage**, celui-ci doit être systématiquement proposé lors du 1^{er} examen prénatal ainsi qu'au 6^e mois (voire à l'accouchement) chez les femmes exposées à un risque de transmission. Un test rapide sera proposé à l'entrée en travail chez toute patiente dont le statut VIH est inconnu.

>>> Le **suivi de grossesse**, multidisciplinaire, doit être celui d'une **grossesse à risque** dans un contexte de fréquente précarité. Le risque de prématurité est 2 fois supérieur à celui de la population générale; il est d'environ 15 %. Le suivi doit également évaluer la tolérance et l'efficacité des traitements prescrits ainsi que les éventuels effets secondaires.

Comme on l'a vu précédemment, l'objectif principal est d'obtenir une CV < 50 copies/mL à l'accouchement afin de minimiser le risque de TME. Les **traitements ARV** permettent un excellent contrôle de la CV dans la très grande majorité des cas. Environ 75 % des patientes débutent leur grossesse sous traitement ARV. S'il est efficace et bien toléré, il sera poursuivi à l'exception de l'efavirenz au 1^{er} trimestre qui semble être pourvoyeur de malformations du système nerveux central.

Des questions se posent chez les patientes ayant un traitement avec des molécules pour lesquelles il n'existe pas ou peu d'expérience chez la femme enceinte (rilpivirine, etravirine, elvitégravir, dolutégravir). Il est recommandé de remplacer ces médicaments par des molécules de 1^{re} intention si la situation immuno-virologique le permet et que ce changement ne risque pas d'avoir de conséquences sur l'observance. Le traitement de 1^{re} intention est une trithérapie qui associe 2 INTI (inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse) et 1 IP (inhibiteur de protéase) boosté par le ritonavir : IP/r. Les principaux INTI prescrits sont le ténofovir le plus souvent associé à l'emtricitabine. L'abacavir (associé à la lamivudine) peut être proposé en 1^{re} intention après recherche de l'allèle HLA B*5701.

Concernant les IP/r, le darunavir/r est recommandé en 1^{re} intention ; l'atazanavir/r et le lopinavir/r ont pour principal inconvénient leur moins bonne tolérance. Concernant les anti-intégrases, les recommandations ont été difficiles à formuler : le groupe d'experts considère que le raltégravir est une alternative possible chez la femme enceinte ; cette classe semble être à privilégier pour des raisons de résistance ou d'intolérance à d'autres options.

Chez les patientes non traitées, le traitement sera débuté précocement : au 1^{er} trimestre de la grossesse. En cas de découverte tardive (3^e trimestre) ou de primo-infection au cours de la grossesse,

le traitement sera institué dès que possible : une trithérapie renforcée, c'est-à-dire associée d'emblée au raltégravir, sera à discuter.

Les concentrations plasmatiques de certains ARV peuvent diminuer au 3^e trimestre de la grossesse ; c'est le cas des IP/r et notamment du darunavir/r. Il est recommandé de prescrire ce dernier en 1 prise quotidienne (800 mg/100 mg) lors des 2 premiers trimestres de grossesse et de passer à 2 prises quotidiennes (600 mg/100 mg) au 3^e trimestre. Si l'on envisage de maintenir le darunavir/r à 1 prise par jour, un monitoring de la CV et de la concentration plasmatique résiduelle est à prévoir.

>>> Le suivi biologique a été simplifié :

- les examens à prescrire en début de grossesse sont les mêmes que chez les autres femmes enceintes : groupe-Rh, RAI, sérologies VHB, VHC, syphilis, toxoplasmose, rubéole ;
- il faut récupérer ou réaliser en cas d'initiation du traitement au cours de la grossesse : nadir de CD4, CV, génotype de résistance, recherche de HLA B*5701 ;
- chaque mois : CV, NFS-plaquettes, transaminases, créatininémie, bandelette urinaire ;
- chaque trimestre : CD4 ;
- entre 22 et 26 SA : dépistage systématique du diabète gestationnel ;
- dosage des ARV : en cas de CV non indétectable au 3^e trimestre.

2. Prophylaxie pendant l'accouchement

>>> Concernant la perfusion d'AZT pendant l'accouchement, le groupe d'experts recommande de ne pas la prescrire lorsque la CV est < 50 copies/mL, sauf en cas de complication obstétricale (chorioamniotite, hémorragie *ante-partum*, accouchement prématuré). Une dose de charge de 1 mg/kg sera prescrite pendant 1 heure puis une dose d'entretien sera maintenue à 0,5 mg/kg jusqu'au clampage du cordon. Cette perfusion doit être administrée en cas de doute et ne jamais retarder une prise en charge urgente.

Le traitement ARV de la patiente sera poursuivi le jour de l'accouchement et dans les *post-partum*.

>>> Concernant le choix du mode d'accouchement, le rôle protecteur de la césarienne programmée systématique avait été établi avant l'ère des multithérapies ARV. En revanche, le risque de TME chez les patientes à charge virale contrôlée n'est pas lié au mode d'accouchement.

Les experts recommandent donc :

- en cas de CV > 400 copies/mL : une césarienne programmée à 38-39 SA ;
- en cas de CV < 50 copies/mL : une tentative de voie basse (en l'absence de contre-indication obstétricale) ;
- lorsque la CV est comprise entre 50 et 400 copies/mL : une discussion au cas par cas est nécessaire. Le choix du mode d'accouchement dépendra de la tendance évolutive de la CV, de l'évaluation de l'observance, des conditions obstétricales et de l'avis de la patiente après information.

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

Les manœuvres invasives telles que la mesure du pH ou des lactates au scalp sont contre-indiquées.

Différentes situations obstétricales particulières posent question :

● La prématurité

Certaines études ont montré un risque de TME augmenté en cas de prématurité [15, 16]. Les données semblent indiquer que ce surrisque pourrait être attribué à un délai court entre la mise sous traitement ARV et l'accouchement, ce qui a

I Obstétrique

POINTS FORTS

- La TME est inférieure à 1 % en France. Aucun cas de TME n'a été documenté entre 2000 et 2011 chez 8 000 femmes traitées dès le début de la grossesse et ayant une CV indétectable.
- La procréation naturelle est la 1^{re} option à envisager (dans des conditions d'excellent contrôle de la CV-TasP).
- Le dépistage du VIH doit être systématiquement proposé et répété chez les patientes à risque.
- Une CV indétectable à l'accouchement est l'objectif principal du suivi, ce qui permet une prise en charge prudente mais se rapprochant de celle des autres patientes.
- Les grossesses des patientes vivant avec le VIH restent des grossesses à risque : la prématurité et les césariennes sont 2 fois plus fréquentes que dans la population générale.
- Un traitement ARV sera institué systématiquement, et le plus tôt possible (si la patiente n'est pas déjà traitée) ; les molécules les plus largement documentées sont à prescrire en 1^{re} intention.
- Le suivi des patientes et de leurs enfants reste fondamental.

encouragé les experts à recommander de débiter le traitement le plus tôt possible. La prématurité en elle-même n'est pas une indication de césarienne programmée, en revanche la perfusion d'AZT est recommandée lors de l'accouchement à l'heure actuelle.

● **La rupture prématurée des membranes**

Contrairement aux études faites avant l'ère des multithérapies ARV, les données de cohortes récentes ne montrent pas d'augmentation du risque de TME en fonction de la durée de rupture **chez les femmes traitées**. La prise en charge de la patiente dépend avant tout de l'âge gestationnel, mais aussi des conditions locales et du contrôle immuno-virologique. À partir de 34 SA, les experts recommandent d'organiser la naissance. Avant 34 SA, plus le terme est précoce, plus il est légitime de retarder la naissance afin d'éviter une grande prématurité. La rupture des membranes en

elle-même n'est pas une indication de césarienne programmée.

● **Le déclenchement – la maturation cervicale**

L'infection par le VIH n'est pas une contre-indication à l'induction du travail. La question se pose en cas d'indication au déclenchement quand les conditions locales sont défavorables. On ne connaît pas le risque éventuel d'un déclenchement difficile comportant des phases prolongées de maturation, de contractions et d'ouverture prolongée de l'œuf. Par conséquent, les experts recommandent que la maturation-déclenchement soit réservée aux situations où la CV est < 50 copies/mL depuis plusieurs semaines.

● **Les gestes prénataux**

L'amniocentèse ne semble pas majorer le risque de TME chez les patientes traitées. Chez une femme non encore traitée,

le traitement ARV doit être débuté. Un délai d'au moins 2 semaines est conseillé entre l'instauration du traitement et le geste. Si la CV n'est pas indétectable, le geste sera encadré d'une perfusion d'AZT. La biopsie de trophoblaste est déconseillée en raison d'échanges sanguins plus importants que lors de l'amniocentèse. En vue d'un cerclage du col utérin, une prophylaxie ARV est conseillée selon les mêmes modalités que pour l'amniocentèse.

● **L'allaitement**

Malgré l'accumulation de données en Afrique sur le faible risque de TME lors de l'allaitement sous ARV, le risque n'est pas nul. L'allaitement artificiel est la seule protection totalement efficace et reste donc recommandé.

Discussion, perspectives et conclusion

Les immenses progrès réalisés chez les patientes vivant avec le VIH ont permis d'envisager sereinement leurs grossesses, avec une prise en charge telle qu'on l'a vue précédemment : "prudente" mais qui se rapproche de celle des patientes séronégatives.

Pendant, des questions persistent et certaines pratiques posent question, principalement chez les patientes ayant des CV basses mais non indétectables lors de l'accouchement. Il faut garder à l'esprit que, compte tenu du taux très faible de TME, démontrer qu'une pratique a un impact sur le taux de TME est quasiment impossible : en effet, le nombre de sujets nécessaires à inclure serait trop important pour montrer une différence statistiquement significative. Il est donc très difficile de progresser et de démontrer scientifiquement qu'une pratique est sûre. Il est ainsi fondamental de continuer à suivre les patientes en les incluant dans l'EPF : une prolongation des inclusions dans EPF CO 01 est prévue jusqu'en juin 2019.

Il faut également garder à l'esprit que ces grossesses restent "à risque" puisque les patientes ont un risque de prématurité 2 fois supérieur à celui de la population générale. Elles ont également 2 fois plus de césariennes que la population générale, ce qui majore la morbidité maternelle et fœtale lors des grossesses suivantes.

Enfin – et c'est ce qui fait l'objet de beaucoup d'attention depuis de nombreuses années – se pose la question de l'innocuité des traitements ARV chez les enfants exposés *in utero*. Si de nombreuses publications ont montré des perturbations cliniques et biologiques le plus souvent réversibles chez ces enfants, se pose encore la question des conséquences à long terme. Ainsi, un surrisque de dysfonction mitochondriale pourrait exister et avoir des conséquences à type d'encéphalopathie et de dysfonction myocardique. Des altérations de l'hématopoïèse et un surrisque de certains cancers ont également été évoqués. Là encore, le suivi des enfants exposés semble fondamental.

Dans cet esprit, certains ont envisagé une décroissance des traitements chez les femmes enceintes : l'essai MONOGEST (essai pilote d'une prévention de la transmission mère-enfant du VIH-1 par allègement thérapeutique sans inhibiteur nucléos(t)idique) est actuellement en cours. Ces stratégies s'adressent, bien sûr, aux patientes les mieux contrôlées en termes de CV et sous surveillance virologique étroite, mais elles semblent être une alternative intéressante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Enquête Périnatale Française: étude prospective multicentrique de la transmission du VIH1 et/ou VIH2 et de sa prévention (ANRS CO 01 / EPF)
2. ROUZIQUX C, COSTAGLIOLA D, BURGARD M *et al*. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *Am J Epidemiol*, 1995;142:1330-1337.
3. ROUSSEAU CM, NDUATI RW, RICHARDSON BA *et al*. Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis*, 2003;187:741-747.
4. CONNOR EM, SPERLING RS, GELBER R *et al*. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*, 1994;331:1173-1180.
5. COOPER ER, CHARURAT M, MOFENSON L *et al*. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002;29:484-494.
6. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. European collaborative study. *Aids*, 2001;15:761-770.
7. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med*, 1999;340:977-987.
8. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration. *Lancet*, 1999;353:1035-1039.
9. WARSZAWSKI J, TUBIANA R, LE CHENADEC J *et al*. ANRS French Perinatal Cohort. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *Aids*, 2008;22:289-299.
10. TOWNSEND CL, CORTINA-BORJA M, PECKHAM CS *et al*. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *Aids*, 2008;22:973-981.
11. MANDELROT 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.
12. MANDELROT L, TUBIANA R, LE CHENADEC J *et al*. ANRS-EPF Study Group. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis*, 2015;61:1715-1725.
13. MORLAT. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, recommandations du groupe d'experts. Paris, 2017. <http://www.sante.gouv.fr>
14. LOUTFY MR, WU W, LETCHUMANAN M *et al*. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2013;8:e55747.
15. TOWNSEND CL, CORTINA-BORJA M, PECKHAM CS *et al*. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *Aids*, 2007;21:1019-1026.
16. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003;32:380-387.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.