

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGE-FEMME

Diplôme d'Etat de Sage-Femme

EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DES FEMMES ENCEINTES
SEROPOSITIVES AU CHU DE NANTES :
Etude rétrospective de 2000 à 2010



SICARD Anna

Née le 22 août 1989

Directeur de mémoire : Madame BRUNET Cécile

Années universitaires 2007-2012

INTRODUCTION

De nos jours, être enceinte et être séropositive semble tout à fait concevable. Avec l'apparition des trithérapies, l'espérance de vie est prolongée de plusieurs années. Une femme séropositive peut avoir plusieurs enfants et espérer les voir grandir suffisamment longtemps. Les équipes médicales qui, au début des années 1994, préconisaient la prise d'AZT en monothérapie, étaient surtout préoccupées par la transmission materno-fœtale de l'infection. Aujourd'hui, celle-ci a atteint un taux suffisamment bas pour que ces mêmes équipes se penchent sur des problématiques qui découlent de cette prise en charge. Comment éviter l'apparition de résistances maternelles aux antirétroviraux dont la prescription est limitée à la durée d'une grossesse et qu'ils sont ensuite arrêtés s'ils ne sont pas nécessaires à la mère ? Comment évaluer la toxicité sur le fœtus et sur le nouveau-né de ces médicaments ? Il faut, de nos jours, penser aux conséquences à long terme de ces antirétroviraux, tant pour la femme, à qui il faut préserver un avenir thérapeutique, que pour l'enfant, à qui il faut préserver un avenir sans conséquences sur son organisme.

D'autre part il faut aussi juger de tout cela sans pour autant s'éloigner du principe de base : la prévention de la transmission du virus à l'enfant. Se pose alors une question essentielle : l'évaluation de la balance bénéfice-risque dans cette prévention. C'est sur cela que prend appui mon mémoire. Nous voulions comprendre comment tous ces différents praticiens, qu'ils soient obstétriciens, infectiologues, sages-femmes, pédiatres, ont effectué leur changement de prise en charge au fur et à mesure de cette dernière décennie. Il apparaît certain qu'en fonction des observations faites sur les effets indésirables, les soucis rencontrés, les questionnements, les résistances apparues, il a fallu se renouveler dans ce suivi des femmes.

Nos objectifs sont donc de comparer 3 périodes, qui comprennent dans chacune d'elle un tournant dans cette prise en charge. Cette comparaison doit me permettre de mettre en évidence que l'application d'une balance bénéfice risque équilibrée est parfois difficile et soumet obligatoirement le praticien à faire des choix malgré certains risques.

Un autre point de notre mémoire, même si peu de personnes y sont sujettes dans notre étude, concerne l'aide médicale à la procréation. En effet, mes objectifs sur ce thème, sont surtout de discuter de cette évolution, mais aussi de comprendre et de mettre en évidence quelles réflexions touchent ces médecins.

Nous avons donc mené une étude rétrospective de 2000 à 2010 concernant les femmes séropositives enceintes ayant été suivies pendant leur grossesse au CHU de Nantes. De plus nous avons effectué un stage au centre d'aide médicale à la procréation de Rennes qui est l'un des quelques centres prenant en charge ces couples séropositifs.

Notre mémoire comprend une 1^{ère} partie sur des généralités concernant la prise en charge des femmes séropositives et qui retrace notamment l'évolution des recommandations de 1999 à 2010. Ensuite nous avons une 2^{ème} partie qui regroupe les résultats de notre étude. Cette 2^{ème} partie comprend l'analyse de notre population dans sa globalité puis ensuite l'analyse de notre population en fonction des années d'accouchements. Notre 3^{ème} partie nous permet de discuter nos résultats en fonction d'articles publiés.

GLOSSAIRE

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

TMF/ TME : Transmission materno-fœtale

PTMF : Prévention de la transmission materno-fœtale

ARV : Antirétroviral/aux

CV : Charge virale

HAART : Highly active antiretroviral therapy / Traitement antirétroviral hautement actif

IP : Inhibiteur de protéase

IP/r : Inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir

INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

INTI : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

AMP : Aide médicale à la procréation

CECOS : Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme

IUI : Insémination intra-utérine

FIV : Fécondation in-vitro

ICSI : Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes

IA : Insémination artificielle

IVG : Interruption volontaire de grossesse

FCS : Fausse couche spontanée

GEU : Grossesse extra-utérine

MAP : Menace d'accouchement prématuré

AP : Accouchement prématuré

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

NN : Nouveau-né

OPDE : Ouverture de la poche des eaux

AVB : Accouchement voie basse

LG : Liquide gastrique

SDC : Suites de couches

1.GENERALITES

Le virus de l'immuno-déficience humaine fut en premier lieu prénommé LAV ("Lymphadénopathie Associated Virus") en 1983, par Luc Montagnier [1], c'est seulement en 1986 qu'il sera officiellement prénommé VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). Au tout début de l'épidémie, l'espérance de vie est très réduite, les patients arrivent au stade SIDA (syndrome de l'immuno-déficience humaine acquise) précocement. C'est aussi en 1986 que commence la mise en place des antirétroviraux, l'AZT (zidovudine) est le premier à faire son apparition.

Les personnes séropositives apparaissent souvent comme condamnées, sans avenir. Pour les femmes, être enceinte, semble inconcevable ; le risque de transmission materno-fœtal est trop important, et leur espérance de vie trop réduite. Cependant, en 1994, la possibilité pour ces femmes séropositives d'avoir un enfant non-infecté augmente avec l'utilisation de l'AZT pendant la grossesse. Ces grossesses sont alors plus acceptées, même si en 1995 [2] il apparaît encore que la principale prévention de l'infection de l'enfant est la contre indication de la grossesse chez les femmes infectées.

Il est vrai, qu'au début de l'épidémie, le corps médical était réticent pour « aider » ces femmes à concevoir un enfant. Pour eux, permettre cette grossesse impliquait aussi leur responsabilité face au risque de transmission pour l'enfant à venir. Puis au fur et à mesure des avancées scientifiques, l'espérance de vie des femmes séropositives augmente, le taux de transmission materno-fœtale diminue considérablement. Cela permet une évolution du regard des praticiens sur la maternité de ces femmes, souvent jeunes et en âge de procréer. Tout d'abord, l'adoption est souvent proposée, puis des techniques d'Aide médicale à la procréation (AMP) deviennent accessibles à ces couples sérodiscordants puis même lorsque les 2 personnes sont séropositives.

1.1. Epidémiologie

Le nombre de personnes infectées par le VIH en France, peut être estimé à 150 000 en 2008 dont 50 000 ignoraient leur statut. Le nombre de nouvelles contaminations peut être évalué entre 7 000 et 8 000 cas par an sur la période 2004-2007 [3].

On estime le taux de transmission verticale à 15-20% en l'absence de prise en charge de la femme enceinte. Aujourd'hui grâce aux traitements antirétroviraux (trithérapie) et une prise en charge obstétricale adaptée, la transmission materno-foetale du VIH 1 en France est de l'ordre de 1 à 2%, taux qui reste stable depuis 2001. Cela représente une quinzaine d'enfants infectés par voie materno-foetale par an [3].

L'enquête périnatale française (EPF) est une cohorte prospective des grossesses chez les femmes infectées par le VIH et prises en charge dans les centres hospitaliers nationaux les plus représentatifs. Cette cohorte existe depuis 1986 et on considère qu'elle représente environ 70% des grossesses chez les femmes séropositives au VIH en France. En 2009, dans l'enquête, périnatale française, un tiers des naissances enregistrées survienne chez des femmes qui ont déjà accouché une fois ou plus depuis qu'elles connaissent leur séropositivité VIH. La plupart des femmes ont été contaminées par voie hétérosexuelle, et les deux tiers sont originaires d'Afrique subsaharienne. Entre 1997 et 2007 le taux de femmes infectées découvrant leur séropositivité au cours de la grossesse est passé de 30% à 20%,

1.2. Les différents facteurs de risque intervenant dans la transmission materno-foetale

1.2.1. Facteurs maternels

1.2.1.1. Charge virale plasmatique :

La charge virale est le reflet de la réplication virale. C'est le facteur prédictif le plus important de la transmission materno-foetale. Plus son niveau est élevé et plus le risque de transmission s'accroît et inversement. L'objectif est d'obtenir et maintenir au cours de la grossesse une charge virale la plus faible possible, c'est-à-dire « indétectable » dans la technique de mesure utilisée.

Le seul moyen en 2011 pour obtenir cette charge virale indétectable à l'accouchement est le traitement antirétroviral (trithérapie) de la femme enceinte au cours de la grossesse, qu'il y ait indication de traitement pour elle-même ou non.

La durée du traitement anti-rétroviral semble être un facteur indépendant de risque de transmission materno-foetale : la durée moyenne du traitement pendant la grossesse est plus courte chez les mères ayant transmis le virus à leur enfant que chez celles qui ne l'ont pas transmis (10.5 semaines versus 16 semaines).

1.2.1.2. Marqueurs lymphocytaires

Un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ multiplie par deux le risque de transmission.

1.2.2. Facteurs de risque obstétricaux

Les différents facteurs de risque obstétricaux, qui ont été établis par un groupe d'experts sont les suivants :

- ◆ L'accouchement prématuré : pour les naissances avant 33SA, le taux de transmission materno-foetale est de 6.8% versus 1.2% à terme. Le lien entre prématurité et trithérapie maternelle reste controversé avec des résultats d'études contradictoires [4].
- ◆ Une fièvre maternelle pendant le travail (suspicion de chorioamniotite),
- ◆ Une infection génitale et/ou une maladie sexuellement transmissible,
- ◆ Une durée de l'ouverture de l'œuf supérieure à 12h (augmentant le risque de chorioamniotite)
- ◆ Une prise en charge tardive, au 3^{ème} trimestre de la grossesse, voire au moment de l'accouchement
- ◆ Lors du travail, l'amnioscopie, la pose d'électrodes au scalp ou tout autre geste invasif pendant l'accouchement comme une extraction instrumentale avec un risque augmenté de lésions cutanées.

1.3. Les différents moments de la transmission

1.3.1. Transmission in-utéro

Il n'y a pas d'embryopathies retrouvées liées au VIH et la transmission materno-foetale reste très exceptionnelle au 2^{ème} trimestre.

Par contre, au 3^{ème} trimestre, elle représenterait environ 1/3 des cas de transmission materno-foetale avec un risque plus élevé de formes d'évolution rapide chez enfant.

1.3.2. Transmission intra-partum

C'est le moment le plus « à risque » responsable de 2/3 des cas de transmissions materno-fœtales.

1.3.3. Transmission par l'allaitement maternel

Le risque de transmission existe tout au long de l'allaitement qui reste contre-indiqué en 2011 dans les pays développés où l'alimentation artificielle ne pose pas de problème sanitaire. Cependant en Afrique, l'allaitement artificiel est plus difficile d'accès. D'autant plus que la culture africaine amène les femmes à allaiter systématiquement. Ainsi lorsque la famille, les proches, ne connaissent pas la séropositivité de la femme, il lui est difficile pour elle de renoncer à cet allaitement maternel. Un allaitement artificiel signifierait l'aveu de sa séropositivité à son entourage et entraînerait son exclusion familiale et sociale.

Très rapidement la connaissance de ces facteurs de risque fait apparaître clairement plusieurs axes de prévention de la transmission materno-fœtale :

- ◆ Une réduction de la charge virale plasmatique maternelle par le traitement antirétroviral
- ◆ Une prévention des facteurs de risque obstétricaux par un suivi rapproché
- ◆ Une prophylaxie « post exposition » par le traitement du nouveau-né
- ◆ La suppression de l'exposition postnatale (proscription de l'allaitement maternel)

La prévention est tout d'abord axée sur le dépistage de la femme enceinte. Ce dépistage chez la femme enceinte est régi par la loi n°93-121, article 48, du 27 juillet 1993 : « A l'occasion du premier examen prénatal, après information sur les risques de contamination, un test de dépistage de l'infection par le VIH est systématiquement proposé à la femme enceinte ». Aujourd'hui encore 20% des femmes enceintes infectées découvrent leur séropositivité à l'occasion de leur grossesse.

1.4. Principaux Antirétroviraux prescrits au cours des grossesses

1.4.1. INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

Zidovudine (AZT) : Retrovir®

Lamivudine (3TC) : Epivir®

Abacavir (ABC) : Ziagen®

Zidovudine+Lamivudine (AZT+3TC) : Combivir®

Abacavir+Lamivudine (ABC+3TC) : Kivexa®

Zidovudine+Lamivudine+ Abacavir (AZT/ 3TC/ ABC) : Trizivir®

Emtricitabine (FTC) : Emtriva®

Didanosine (ddI) : Videx®

Stavudine (d4T) : Zérit®

1.4.2. INTI : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

Ténofovir :Viread®

Ténofovir+Emtricitabine : Truvada®

Ténofovir+Emtricitabine+Efavirenz : Atripla®

1.4.3. INNTI : Inhibiteur Non nucléosidique de la Transcriptase Inverse

Névirapine (NVP) : Viramune®

Efavirenz (EFV) : Sustiva® : C'est le seul antirétroviral contre-indiqué pour le 1^{er} trimestre de la grossesse

1.4.4. IP : Inhibiteur de Protéase

IP/r : Inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir

Lopinavir/r : Kaletra®

Saquinavir : Invirase®

Indinavir : Crixivan®

Atazanavir : Reyataz®

Fosamprenavir : Telzir®

Darunavir : Prezista®

Ritonavir : Norvir®

1.4.5. Inhibiteur de Fusion

Enfuvirtide (T20) : Fuzéon®

Les taux de transmission materno-foetale en fonction du traitement reçu par la mère ont été estimés (bien que le risque de transmission pour chaque femme soit différent) :

- AZT : 6% et 1% si associé à une césarienne programmée
- AZT + 3TC : 1.6%
- AZT+3TC+IP : 1%

1.5. Diagnostic d'infection chez le nouveau-né

Il utilise des techniques de détection du virus puisque la présence d'anticorps maternels empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. On effectue donc soit une recherche par PCR ADN-VIH-1 à partir des cellules sanguines ou soit par PCR ARN-VIH-1 plasmatique. Pour poser le diagnostic d'infection VIH chez le nouveau-né il faut avoir 2 prélèvements positifs et inversement pour le diagnostic de non-infection : 2 prélèvements négatifs obtenus après l'âge de 1 mois dont l'un au moins est réalisé 1 mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant. La recherche du virus se fait à la naissance, à 1, 3 et 6 mois.

1.6. Evolution de la prise en charge des femmes enceintes séropositives et de leurs nouveau-nés à partir de 1994 jusqu'en 2010

1.6.1. 1994-1995

La prévention de la transmission verticale est basée sur la prise d'une monothérapie d'AZT [5].

Voici le schéma de référence¹:

- ◆ Traitement maternel à partir du 2^{ème} ou du 3^{ème} trimestre par AZT
- ◆ Une perfusion pendant le travail (une dose de charge de 2mg/kg en 1h et une dose d'entretien de 1mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon)
- ◆ Chez le nouveau-né, administration d'un sirop pédiatrique d'AZT pendant les 6 premières semaines de vie.

Cependant on peut ne débiter l'AZT qu'à partir du 3^{ème} trimestre si l'état maternel le permet. Les multithérapies ne sont pas préconisées par souhait de limiter les risques de complications métaboliques chez la femme.

1.6.2. 1995-1996

De nouvelles recommandations² préconisent l'utilisation d'une bi-thérapie associant la zidovudine et la lamivudine (AZT+3TC) à compter de 32SA puis pendant les 6 premières semaines de vie chez le nouveau-né avec une réduction du taux TMF de 8% sous AZT seul à 5% sous bi-thérapie [6]³

1.6.3. 1999 [7], [8]

1.6.3.1. Les traitements antirétroviraux

À l'exception de l'AZT puis de l'association zidovudine-lamivudine (AZT-3TC), la tolérance des divers antirétroviraux utilisés pendant la grossesse est encore mal évaluée. L'exposition aux antirétroviraux peut potentiellement entraîner des effets plus sévères chez l'embryon et le fœtus que chez l'enfant ou l'adulte infecté.

L'efavirenz est le seul antirétroviral tératogène dans les études animales pré-cliniques. Il a entraîné une fréquence élevée de malformations du système nerveux central chez le singe.

Pour les Inhibiteur Non nucléosidique de la Transcriptase Inverse (INNTI), la névirapine semble bien tolérée après une dose unique chez la femme enceinte, au moment du travail même si aucune donnée n'est disponible sur l'exposition prolongée in utero ou néonatale.

Les résultats des études observationnelles chez des femmes enceintes sous trithérapies (2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de la protéase) 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.

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. Il est recommandé de ne débiter la prophylaxie antirétrovirale qu'au début du troisième trimestre, ce qui permet de limiter la durée de l'exposition in utero aux antirétroviraux

¹ Essai franco-américain ACTG 076

² Résultats de l'étude ANRS 075

³ Cette étude a inclu 445 couples mère-enfant. 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, cliniquement asymptomatique.

1.6.3.2. Prise en charge obstétricale

Le risque de transmission materno-fœtale est corrélé à l'importance du déficit immunitaire et à la charge virale maternelle, mais il n'existe pas de valeur seuil au-dessous de laquelle ce risque serait inexistant.

Les différents facteurs de risque obstétricaux qui ont été évoqués ci-dessus, entraînent la contre-indication de certains gestes obstétricaux, qui sont les suivants :

- ◆ L'amnioscopie
- ◆ Les versions par manœuvre externe
- ◆ Le cerclage du col. Cependant lorsque son indication est indiscutable, il doit être précédé d'une prophylaxie antirétrovirale, qui sera débutée au minimum 15 jours avant le geste.
- ◆ L'amniocentèse doit être limitée dans ses indications et réalisée sous traitement antirétroviral maternel.

L'option d'une césarienne programmée à 38 SA doit être envisagée dans la stratégie de prévention.

L'allaitement est contre-indiqué.

Voici 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*

C'est-à-dire si le taux de CD4 est supérieur à 500/mm³ et la charge virale plasmatique est inférieure à 30 000/ ml.

Le traitement maternel devrait être débuté au début du troisième trimestre, afin de limiter la durée d'exposition fœtale.

- ✓ *Chez une femme nécessitant un traitement antirétroviral*

◆ Soit le déficit immunitaire est peu sévère (350 à 500 CD4/mm³) et la charge virale peu élevée (10 000 à 30 000 copies /ml), le traitement préventif de la transmission materno-foetale sera alors débuté au 3^{ème} trimestre. Il consistera en une monothérapie par AZT selon le schéma habituel.

◆ Soit le déficit immunitaire est sévère (CD4 <350/mm³) et la charge virale est supérieure à 30 000 copies/ml, l'indication antirétrovirale pour la femme est certaine et le traitement doit être débuté.

- ✓ *Chez une femme déjà traitée*

De plus en plus fréquemment deux situations peuvent être envisagées :

◆ Le traitement reçu préalablement à la grossesse est efficace (CD4 >350/mm³ ; charge virale <5 000 copies/ml) et bien toléré. Il n'est pas justifié de modifier le traitement sauf si l'association médicamenteuse comprend des médicaments contre-indiqués pour leur embryotoxique. 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 mais ne peut être envisagée qu'individuellement selon l'histoire clinique et biologique de la patiente.

◆ Le traitement reçu préalablement à la grossesse est inefficace. (CD4 <350/mm³ ; charge virale >5 000 copies/ml) malgré une bonne observance, une modification de traitement antirétroviral est souhaitable.

1.6.3.3. Prise en charge du nouveau-né

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

Le traitement par AZT en monothérapie est débuté le plus tôt possible, dans les heures qui suivent la naissance pour une durée arbitrairement fixée à 6 semaines. Chez le nouveau-né prématuré de moins de 34 semaines, il est souhaitable d'adapter la dose.

Les enfants exposés in utero aux antirétroviraux doivent être suivis attentivement cliniquement et biologiquement en particulier pour la recherche d'une pathologie mitochondriale.

1.6.3.4. Procréation

✓ *Les couples séro-différents dont l'homme est séropositif*

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 (ICSI) sont désormais possibles en utilisant des spermatozoïdes préparés et testés négatifs pour le VIH.

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*

L'insémination artificielle ôte toute prise de risque quant à la contamination du conjoint.

✓ *Les couples où les deux partenaires sont séropositifs pour le VIH*

Le problème de la transmission materno-foetale est identique aux 2 situations précédentes.

1.6.4. 2002 [9], [10], [11]

Le 14 mars 2002, le conseil national du SIDA, se prononce contre la mise en place du dépistage obligatoire du VIH chez la femme enceinte. Le pourcentage d'enfants infectés est alors en France de l'ordre de 1 à 2 %. La prise en charge thérapeutique des femmes enceintes infectées par le VIH s'est modifiée ces derniers temps puisqu'elles sont de plus en plus souvent traitées avant de débiter leur grossesse. La question des risques de toxicité médicamenteuse devient préoccupante et rend complexe la prise en charge des grossesses, en terme du rapport bénéfices-risques pour la mère et pour l'enfant.

1.6.4.1. Les traitements antirétroviraux

Des taux de transmission materno-fœtale de l'ordre de 1% sont observés chez des femmes recevant une trithérapie incluant un inhibiteur de la protéase [12]. L'intérêt de l'adjonction de la névirapine en monodose à la mère en per-partum et au nouveau-né a conduit à un taux de TME de 1,4 %⁴.

Par ailleurs l'évaluation de schémas de traitement court soit par AZT ou par zidovudine et lamivudine (AZT+3TC) plus ou moins associé à la névirapine en monodose pendant le travail puis chez le nouveau-né, souligne l'intérêt de la prescription de traitement de « sauvetage » en cas de prise en charge très tardive en fin de grossesse [13].

✓ *Toxicité pour la mère et pour l'enfant*

◆ Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) : pour la mère il y a un risque d'acidose lactique avec stéatose et/ou pancréatite pendant la grossesse (toxicité mitochondriale déjà mise en

⁴ Essai ANRS083/ACTG316

avant en 1999 avec les INTI). Les effets du ténofovir en terme de toxicité, restent à être évalués. Pour l'enfant, la toxicité mitochondriale reste présente et entraîne aussi une hyperlactatémie.

◆ Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : pour la mère la névirapine entraîne des risques de toxidermie et surtout d'hépatotoxicité. L'émfavirenz reste contre-indiqué pendant les premiers mois de grossesse. Concernant l'enfant les données de tolérance de la névirapine en dose unique à l'accouchement et à la naissance permettent de conclure à la bonne tolérance d'un tel schéma thérapeutique [14].

◆ Inhibiteurs de protéase (IP) : ils entraînent certainement une augmentation du risque d'un diabète gestationnel.

1.6.4.2. Prise en charge obstétricale

La prise en charge doit être pluridisciplinaire et impliquer toute l'équipe médicale incluant infectiologue, obstétricien et pédiatre. Il s'agit d'une grossesse à risque médical, nécessitant au moins un suivi mensuel à partir du 2^{ème} trimestre, voire plus fréquemment en fin de grossesse.

Les recommandations préconisent en plus une prise en charge par un échographiste expert en cas d'exposition à la ddC (inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse) et surtout à l'émfavirenz au premier trimestre. En cas de rupture prématurée des membranes, la décision d'extraction sera décidée au-delà de 34SA, souvent par césarienne.

Le suivi clinique, immunologique et virologique de l'infection par le VIH au cours de la grossesse inclut le suivi des lymphocytes T CD4 et surtout de la charge virale qui sera notamment contrôlée au 8^{ème} mois (36SA) pour décider du mode d'accouchement.

Le groupe d'experts a identifié quatre situations différentes :

✓ *Chez une femme n'ayant pas de traitement antirétroviral*

En cas d'indication maternelle au moment de la grossesse : une trithérapie antirétrovirale comportant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (zidovudine et lamivudine) associés à un inhibiteur de la protéase ou à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse est recommandée. Elle est initiée, si possible, après 12SA afin de limiter le risque d'embryo-foetotoxicité.

En l'absence d'indication maternelle : si le taux de lymphocytes T CD4 est supérieur à 350/mm³, le traitement antirétroviral préventif de transmission materno-foetale est indiqué. Il est débuté à partir du 3^{ème} trimestre de grossesse. Ensuite, deux situations sont à considérer en fonction de la charge virale plasmatique :

◆ Soit la charge virale plasmatique est inférieure ou égale à 10 000 copies/ml : le traitement par AZT demeure la prophylaxie de première intention ; il est administré à la mère à partir de la 28 SA, associé à une césarienne programmée à 38 SA.

◆ Soit la charge virale plasmatique est supérieure à 10 000 copies/ml : une trithérapie est recommandée à partir du début du troisième trimestre.

✓ *Chez une femme déjà traitée*

Le traitement est considéré comme efficace (en plus du taux de CD4>350/mm³) si la charge virale est indétectable au seuil de 400 copies/ml (contrairement à un taux de 50 00 copies/ml pour 1999)

✓ *Chez une femme enceinte non suivie et non traitée, et/ou dont le diagnostic d'infection par le VIH a été tardif*

En cas de prise en charge tardive, après le 8^{ème} mois, mais avant le début du travail, il est essentiel d'obtenir une réduction rapide de la charge virale grâce à une trithérapie selon le schéma de référence⁵, associé si possible à une césarienne programmée et/ou à la névirapine en monodose chez la mère et le nouveau-né.

En cas de prise en charge très tardive pendant le travail, l'association de névirapine en monodose, en plus de la perfusion d'AZT, est recommandée.

✓ *Femme traitée désirant débiter une grossesse*

Un désir de grossesse ultérieure doit être pris en compte lors de la prescription d'un traitement antirétroviral, particulièrement celle du traitement initial. Les molécules connues pour leur embry-foetotoxicité doivent être évitées dès lors qu'une grossesse est envisageable.

✓ *Choix du mode d'accouchement*

La césarienne programmée ne doit pas être systématique. Ses indications se sont précisées :

- ◆ Lorsque la charge virale maternelle est détectable (> 400 copies/ml) sous multithérapie à 36SA
- ◆ En cas de traitement préventif par l'AZT en monothérapie, la césarienne programmée est recommandée.

Lorsque la charge virale maternelle est indétectable sous multithérapie, il n'y a pas d'indication à la césarienne

1.6.4.3. Prise en charge du nouveau-né

Le risque potentiel de toxicité de la zidovudine doit conduire à une surveillance étroite du nouveau-né.

Lorsque la mère n'a pas reçu de traitement préventif, que le traitement a été mal pris ou qu'il n'a pas permis de rendre la charge virale inférieure à 1 000 copies/ml en pre-partum, le renforcement du traitement post-natal doit être envisagé⁶.

1.6.4.4. Procréation

Les conditions de prise en charge des couples à risque viral pour le VIH ont été fixées par l'arrêté du 10 mai 2001:

Il faut remplir les conditions générales d'accès à l'aide médicale

- ◆ le couple se trouve face à une infertilité médicalement constatée ou pour éviter la transmission d'une maladie grave à l'enfant ou à l'un des membres du couple
- ◆ l'homme et la femme doivent être en âge de procréer
- ◆ ils doivent être mariés ou en mesure de justifier d'au moins deux ans de vie commune
- proposition préalable des alternatives sans risque (adoption, sperme de donneur)
- engagement du couple à une sexualité protégée
- prise en charge multidisciplinaire habilitée à valider la demande

✓ *Pour l'homme séropositif pour le VIH-1*

- ◆ un suivi régulier qu'il soit traité ou non, sans maladie évolutive
- ◆ un taux de CD4 > 200/mm³ à 2 reprises dans les 4 mois précédents
- ◆ une charge virale plasmatique stable, sans augmentation > 0.5 log pendant les 4 mois précédents
- ◆ une charge virale dans le liquide séminal < 10 000 copies/mL

⁵ Associant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase.

⁶ L'association zidovudine et lamivudine est le plus souvent proposé

- ◆ l'absence de détection virale dans la fraction finale de spermatozoïdes
- ◆ le choix de l'AMP sera fait en fonction de la charge virale dans le sperme et la fertilité de l'homme
- ◆ un suivi trimestriel
- ◆ la femme est séronégative dans les 2 mois précédant la demande et au moment de la prise en charge
- ◆ le test sérologique VIH de la femme doit être fait avant le début de l'AMP
- ◆ le suivi de la sérologie chez la femme est fait 2 semaines après la mise en place de l'embryon (obtenu soit par FIV ou soit par FIV/ICSI), au 3^{ème} mois et au 6^{ème} mois de grossesse puis à l'accouchement
- ◆ il n'y a pas de suivi spécialisé si la mère est séronégative à l'accouchement
 - ✓ *Pour la femme séropositive pour le VIH-1*
- ◆ un suivi régulier qu'elle soit traitée ou non, sans maladie évolutive
- ◆ un taux de CD4 > 200/mm³ à 2 reprises dans les 4 mois précédents
- ◆ une charge virale plasmatique stable, sans augmentation > 0.5 log pendant les 4 mois précédents le début de l'AMP
- ◆ une information pour l'aide à la décision et qui prendra en compte le risque de contamination de l'enfant à naître et les risques potentiels des thérapeutiques pendant la grossesse.
- ◆ la prise en charge de la grossesse et de l'enfant se fait par des équipes spécialisées
 - ✓ *Les couples séro-différents dont la femme est séropositive*

Si l'auto-insémination n'aboutit pas ou s'il existe un problème de fécondité ou voir même si le couple ne désire pas effectuer cette pratique, on peut proposer une insémination artificielle pour éviter tout risque de contamination de l'homme.

Il apparaît alors une nouvelle problématique devenue majeure en termes de prise en charge clinique et de recherche : celle de la toxicité potentielle des antirétroviraux, non seulement pour la mère mais aussi pour l'enfant : une toxicité à court terme certes mais aussi à long terme qui impose donc un suivi prolongé des enfants, malgré l'absence d'infection.

1.6.5. 2004 [15], [16], [17], [18], [19], [20]

1.6.5.1. Les traitements antirétroviraux

La multithérapie apparaît comme le traitement préventif le plus efficace sous réserve qu'elle soit effective pendant le dernier trimestre permettant d'obtenir une charge virale indétectable au moment de l'accouchement.

Une bithérapie n'est plus recommandée car elle ne permet pas d'obtenir une réduction optimale de la charge virale favorisant alors l'apparition de mutations de résistance.

Le choix préférentiel associe deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (zidovudine et lamivudine) et un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir (saquinavir, lopinavir ou nelfinavir « boostées » par le norvir).

Une trithérapie avec de la névirapine (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) au lieu de l'inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir est possible si elle a été débutée avant la grossesse mais son initiation est non recommandée au cours de la grossesse du fait d'un risque majeur d'hépatotoxicité.

- ✓ *La toxicité des antirétroviraux pour la mère et l'enfant*

L'exposition in utéro aux antirétroviraux ne montre pas d'augmentation globale du risque malformatif. De plus l'association d4T-ddl (stavudine et didanosine) est contre-indiquée pendant la grossesse car il y a un risque d'acidose lactique. Mais on ne sait pas si les antirétroviraux induisent un risque de prématurité et si c'est le cas, à quel degré.

Une dysfonction mitochondriale persistante avec atteinte neurologique parfois sévère est retrouvée dans certains cas (0.3%), notamment chez les enfants exposés à l'association zidovudine et lamivudine (1%).

1.6.5.2. Prise en charge obstétricale

La césarienne prophylactique ne reste indiquée que si la charge virale maternelle est supérieure à 400 copies/ml. Dans tous les cas, seule une césarienne réalisée avant le travail, à membranes intactes a un effet protecteur au contraire d'une césarienne en urgence.

Pour la prise en charge médicamenteuse, trois situations chez les femmes séropositives, sont différenciées :

✓ *Femmes déjà sous traitement*

Pas de modification particulière dans cette prise en charge par rapport aux années précédentes.

✓ *Femmes non traitées*

◆ S'il y a une indication thérapeutique pour la mère ($CD4 < 350/mm^3$), une trithérapie sera débutée, si possible après 12SA pour limiter les risques d'embryo-foetotoxicité ;

◆ S'il n'y a pas d'indication maternelle (femme asymptomatique avec un taux de $CD4 > 350 mm^3$), la trithérapie est indiquée à titre prophylactique et sera débutée au début du 3^{ème} trimestre pour limiter la durée d'exposition du fœtus aux traitements.

✓ *Femmes non suivies et non traitées et/ou dont le diagnostic d'infection par le VIH a été tardif*

Il n'y a pas de changement particulier dans la prise en charge.

1.6.5.3. Prise en charge du nouveau-né

Le traitement antirétroviral n'est pas modifié, seul le terme pour la prise en charge des prématurés est modifié. On adapte la dose de traitement à partir de 35SA et la posologie est encore diminuée pour les naissances en-dessous de 30SA.

Une diminution de la durée du traitement post-natal de 6 à 4 semaines de vie est discutée mais n'est pas encore validée.

Des situations à risque élevé de transmission materno-fœtale ont été identifiées telles que l'absence de prévention pendant la grossesse ou l'accouchement, des conditions difficiles d'accouchement. L'enfant recevra alors un traitement renforcé. Pour des situations à risque intermédiaire, qui concernent surtout une charge virale limite, une discussion en staff multidisciplinaire s'impose.

Quant à la surveillance des enfants exposés in-utéro aux anti-rétroviraux, il n'y a pas d'indications formelles.

1.6.5.4. Procréation

L'accès à l'AMP est conditionné par :

- ◆ Le statut immunovirologique du/des partenaire(s) infecté(s)
- ◆ La prise en charge est déconseillée en situation d'échec thérapeutique ou si l'infection par le VIH a évolué et est non traitée de façon optimale, sans alternatives thérapeutiques.

✓ *Prise en charge des couples lorsque la femme est séropositive*

On met en évidence de plus en plus de problèmes de fertilité chez ces femmes pour plusieurs raisons :

- ◆ L'âge des femmes est plus avancé car la découverte de l'infection VIH peut faire retarder le projet d'enfant.
- ◆ Le VIH est souvent associé à d'autres facteurs d'infertilité, notamment tubaires, liés aux autres maladies sexuellement transmissibles.
- ◆ La fonction ovarienne pourrait être altérée par l'infection.

✓ *Prise en charge des couples dont l'homme est séropositif*

On peut faire des dosages de la charge virale séminale. Il s'avère que certains anti-rétroviraux ont des concentrations optimales dans le tractus génital masculin, si l'homme a déjà une thérapie antirétrovirale

✓ *Prise en charge des couples dont les 2 partenaires sont séropositifs*

Les couples fertiles peuvent en faire la demande s'ils ne veulent pas être contaminés par d'autres souches virales, et donc éviter une sur contamination.

La tendance en 2004 est au renforcement de la thérapie prophylactique par rapport aux précédentes recommandations même chez les femmes ayant une charge virale inférieure à 10 000copies/mL et sans facteur de risque obstétrical particulier.

1.6.6. 2006 [21], [22], [23], [24]

1.6.6.1. Les traitements antirétroviraux

On ne parle plus de mono ou de bithérapie.

Concernant l'exposition aux inhibiteurs de la protéase, il n'y a aucune donnée pour l'enfant montrant la toxicité du traitement. De même aucune anomalie morphologique n'a été repérée jusqu'à présent dans les différentes cohortes.

1.6.6.2. Prise en charge obstétricale

Le stade de tolérance avant de provoquer l'accouchement lors d'une rupture prématurée des membranes est abaissé de 34SA à 32 SA.

Les experts recommandent :

- ◆ De débuter le traitement au cours du 2^{ème} trimestre et au plus tard à 28SA s'il n'y a pas de risque d'accouchement prématuré ou si la charge virale n'est pas élevée (< 100 000 copies/ml).
- ◆ de débuter le traitement au début du 2^{ème} trimestre (avant 20SA) s'il y a un ou des facteurs de risques de prématurité (antécédent(s) de prématurité, grossesse multiple, tabagisme, toxicomanie, conisation du col..) ou si la charge virale maternelle est supérieure à 100 000 copies/ml) pour permettre d'atteindre l'objectif d'une charge virale indétectable, c'est-à-dire inférieure à 50 copies/mL avant l'accouchement.

Pour les trois situations « thérapeutiques » des femmes habituellement rencontrées, il n'y a pas de changement particulier.

Concernant les femmes qui nécessitent l'administration de névirapine, en plus de la perfusion d'AZT pendant le travail, l'avenir thérapeutique est pris davantage en considération. En effet l'administration de la névirapine expose à un risque considérable d'émergence de résistance en cas d'arrêt immédiat du traitement dans le post-partum. Pour diminuer ce risque la poursuite d'une multithérapie pendant deux semaines en post-partum est nécessaire.

1.6.6.3. Prise en charge du nouveau-né

L'intensification du traitement antirétroviral, qui se fait par trithérapie, est préconisée dans un cas bien précis, lorsque la charge virale maternelle est supérieure à 500 copies/ml et/ou lorsque le terme de naissance est inférieur à 33 SA.

Bien sûr, s'il apparaît des résistances maternelles à certaines molécules en cours de grossesse, le traitement du nouveau-né sera adapté au cas par cas.

1.6.6.4. Procréation

Il n'y a aucun changement depuis 2004.

En 2006, on commence à introduire les anti-rétroviraux de plus en plus tôt au cours de la grossesse car **l'objectif principal est d'obtenir le plus rapidement possible une charge virale indétectable prolongée**. Une étude rétrospective réalisée de 2000 à 2004 concernant 358 grossesses de femmes infectées⁷ met alors en évidence la nécessité d'instaurer les antirétroviraux plus tôt dans la grossesse mais aussi peut être la possibilité d'élever le seuil de charge virale dite indétectable [25].

1.6.7. 2008 [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32]

1.6.7.1. Les traitements antirétroviraux

L'initiation de la névirapine au long cours pendant la grossesse est finalement contre-indiquée pour la mère car elle entraîne des risques immuno-allergiques.

✓ *Toxicité des antirétroviraux pour la mère et pour l'enfant*

Les dysfonctions mitochondriales sont toujours un problème chez les enfants ayant été exposés aux anti-rétroviraux in-utéro [33]. Ces dysfonctions mitochondriales surviennent aussi au niveau placentaire, ce qui entraînerait secondairement une détérioration de la chaîne respiratoire avec des enfants plus susceptibles de faire des détresses respiratoires à la naissance [34].

1.6.7.2. Prise en charge obstétricale

Les modifications sont toujours en faveur d'une instauration plus précoce d'une trithérapie, c'est-à-dire à 26SA.

⁷ [14] Etude réalisée sur le même hôpital, qui met en évidence que seulement un tiers des femmes qui ont un traitement anti-rétroviral et un suivi précoce accouchement par voie basse. Ce faible pourcentage est surtout expliqué par la persistance d'une charge virale qui n'est pas considérée comme indétectable.

L'accouchement voie basse est devenu conventionnel, une césarienne programmée ne reste indiquée (hors cause obstétricale) que lorsque la charge virale à 36SA est supérieure à 400 copies/ml. Dans l'étude périnatale française, le niveau de la charge virale maternelle à l'issue de la grossesse est confirmée comme étant la clé de la prévention de la transmission mère-enfant du virus [35].

Une étude rétrospective [36] sur les différents modes de naissance chez les femmes séropositives en Europe de l'Ouest montre que : les femmes bénéficiant d'une trithérapie en Belgique, en Angleterre, aux Pays-Bas, ont moins de césariennes prophylactiques que les femmes suivies en Italie et en Espagne (odds ratio à 0.07, intervalle de confiance à 95%).

Tableau 1 : Taux de césariennes dans les pays de l'Europe de l'ouest au cours des différentes années

Années	1985-1993	1999-2001	2002-2004	2005-2007
Césarienne prophylactique (%)	16	67	90	66

Une divergence nette de prise en charge apparaît aussi entre les différents pays. Ce qui montre la difficulté pour les praticiens d'évaluer la balance bénéfice-risque.

1.6.7.3. Prise en charge du nouveau-né

Il y a la possibilité de réduire la durée du traitement prophylactique par zidovudine de 4 à 6 semaines.

1.6.7.4. Procréation

L'arrêté du 11 avril 2008 définissant les bonnes pratiques en aide médicale à la procréation de l'agence de la biomédecine précise des évolutions dans la prise en charge pour les personnes séropositives :

- ◆ Le seuil de prise en charge est passé de 10 000 à 100 000 copies/ml dans le plasma séminal.
- ◆ Les tests virologiques pratiqués sur sperme sont simplifiés
- ◆ La recherche du VHC dans le liquide séminal n'est plus nécessaire
- ◆ Des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ peuvent être pris en charge à titre exceptionnel.

Il apparaît très nettement que chez les femmes traitées pendant la grossesse les principales causes d'échec de la prévention sont une charge virale maternelle élevée au 3^{ème} trimestre et à l'accouchement et une trop brève durée du traitement.

1.6.8. 2010 [3], [37], [38], [39], [40]

1.6.8.1. Les traitements antirétroviraux

La trithérapie recommandée ne change pas, il faut rester vigilant avec les nouvelles molécules et poursuivre les études au long cours chez les enfants dont la mère a reçu différentes molécules au cours de la grossesse.

1.6.8.2. Prise en charge obstétricale

La date d'instauration du traitement en l'absence d'indication maternelle reste au plus tard à 26SA. D'autre part, il est émis la possibilité de surseoir à la perfusion d'AZT pendant l'accouchement si la charge virale maternelle était indétectable durant la grossesse et confirmée par un contrôle datant de moins d'un mois, mais là encore, seulement après discussion pluridisciplinaire.

Aussi le risque éventuel d'un retard de croissance chez ces enfants exposés in-utero aux antirétroviraux n'a pas été établi [41].

L'allaitement maternel reste contre-indiqué, bien que des recherches soient effectuées pour essayer de diminuer la transmission par cette voie avec la prise d'anti-rétroviraux soit par la mère, soit par l'enfant, ou les deux.

1.6.8.3. Prise en charge du nouveau-né

La durée du traitement par zidovudine est réduite à 4 semaines. Le renforcement du traitement se fait toujours selon les mêmes conditions. La trithérapie comprend la zidovudine, la lamivudine qui sont soit combinés avec le lopinavir ou la névirapine, sachant que le lopinavir est contre-indiqué chez les enfants de moins de 33SA.

A noter qu'une augmentation de la fréquence des entérocolites ulcéro-nécrosantes a été rapportée mais le lien avec la zidovudine n'a pu être démontré.

1.6.8.4. Procréation

Il y a une réelle recherche pour permettre aux couples concernés par le VIH, d'une procréation de plus en plus naturelle.

✓ *Prise en charge des couples dont la femme est séropositive*

Il n'y a pas de modifications particulières, la méthode de référence restant l'auto-insémination.

✓ *Prise en charge des couples dont l'homme est séropositif*

Le risque de transmission à la femme lors d'un rapport sexuel non protégé est estimé à moins de 1 pour 10 000 à condition que la charge virale de l'homme soit indétectable depuis plus de 6 mois sous multithérapie et que soient absentes d'autres infections sexuellement transmissibles et d'inflammation/lésions du tractus génital masculin et féminin. Il peut donc être discuté avec ces couples, toujours au cas par cas, de la possibilité de rapports non protégés, non traumatiques, ciblés au moment de l'ovulation pour concevoir naturellement. Toute information nécessaire doit être donnée au couple et un bilan de fertilité minimal réalisé (cf ci-après)

✓ *Prise en charge des couples dont les deux personnes sont infectées par le VIH*

Si les 2 membres du couple sont sous antirétroviraux au long cours et qu'ils ont une charge virale plasmatique indétectable, le risque de surcontamination lors de rapports non protégés apparaît négligeable et la procréation naturelle une option satisfaisante.

Tableau 2 : Résumé des données disponibles pour l'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse
Rapport Yeni 2010 [3] cf annexe 1.

2. ANALYSE

2.1 Méthodologie

Nous avons réalisé une étude rétrospective de 2000 à 2010 inclus. Notre population prend en compte toutes les femmes séropositives qui ont accouché au CHU de Nantes ou qui ont été suivies pour leur grossesse par le centre hospitalier d'information et de soin de l'immuno déficience humaine (CISIH). Les patientes dont la grossesse a abouti à une interruption volontaire de grossesse ou à une fausse couche ont été prises en compte. Notre étude ne comprend que des femmes infectées par le VIH-1. Le VIH-2 n'a été retrouvé chez aucune des femmes de notre population.

La totalité des références de ces dossiers a été obtenue grâce au fichier PMSI. Nous avons donc effectué l'association de plusieurs codes permettant de classer les dossiers aux archives. Chaque code correspond à une catégorie de dossiers. Nous avons donc associé « accouchement et puerpéralité », « surveillance de grossesse à risque », « VIH, sans précision », et « infection asymptomatique par le VIH ». Les résultats de notre étude se voient compromis par l'absence de certains dossiers. En effet, la base de données PMSI ne comprend pas tous les dossiers des femmes séropositives, (absence de cotation sur la feuille du séjour). Nous pouvons estimer qu'il nous manque une dizaine de dossiers.

Chaque dossier a été étudié et un questionnaire (cf annexe 2) était rempli pour chacun d'entre eux. A la fin de la collecte de nos données, nous avons saisi nos résultats dans le logiciel Epidata REC. Puis à l'aide du logiciel « epidata analysis » nous avons pu analyser nos résultats et établir les comparaisons nécessaires et judicieuses. Dans notre 1^{ère} partie d'analyse, nous avons utilisé le test de Chi2 pour interpréter nos résultats. Dans la 2^{ème} partie de notre analyse nous avons utilisé le test de Chi2 de tendance qui nous a permis d'établir s'il y avait des évolutions significativement différentes entre les différentes années. Pour effectuer ces comparaisons nous avons décidé de séparer nos 11 années d'études en 3 périodes.

La 1^{ère} période comprend les années 2000 à 2003. Durant ces 4 années, la césarienne prophylactique était systématique, le traitement commençait à partir du 3^{ème} trimestre de la grossesse et n'était principalement qu'une monothérapie par AZT.

La 2^{ème} période concerne les années 2004 à 2006. C'est une période charnière où en 2004, les recommandations permettent l'accouchement voie basse selon certaines conditions. Il y a de plus en plus de bi et de trithérapies. Les praticiens doivent donc faire face à une nouvelle prise en charge qui amène aussi de nouveaux risques. Ces risques concernent notamment des complications obstétricales et fœtales comme la toxicité des antirétroviraux par exemple.

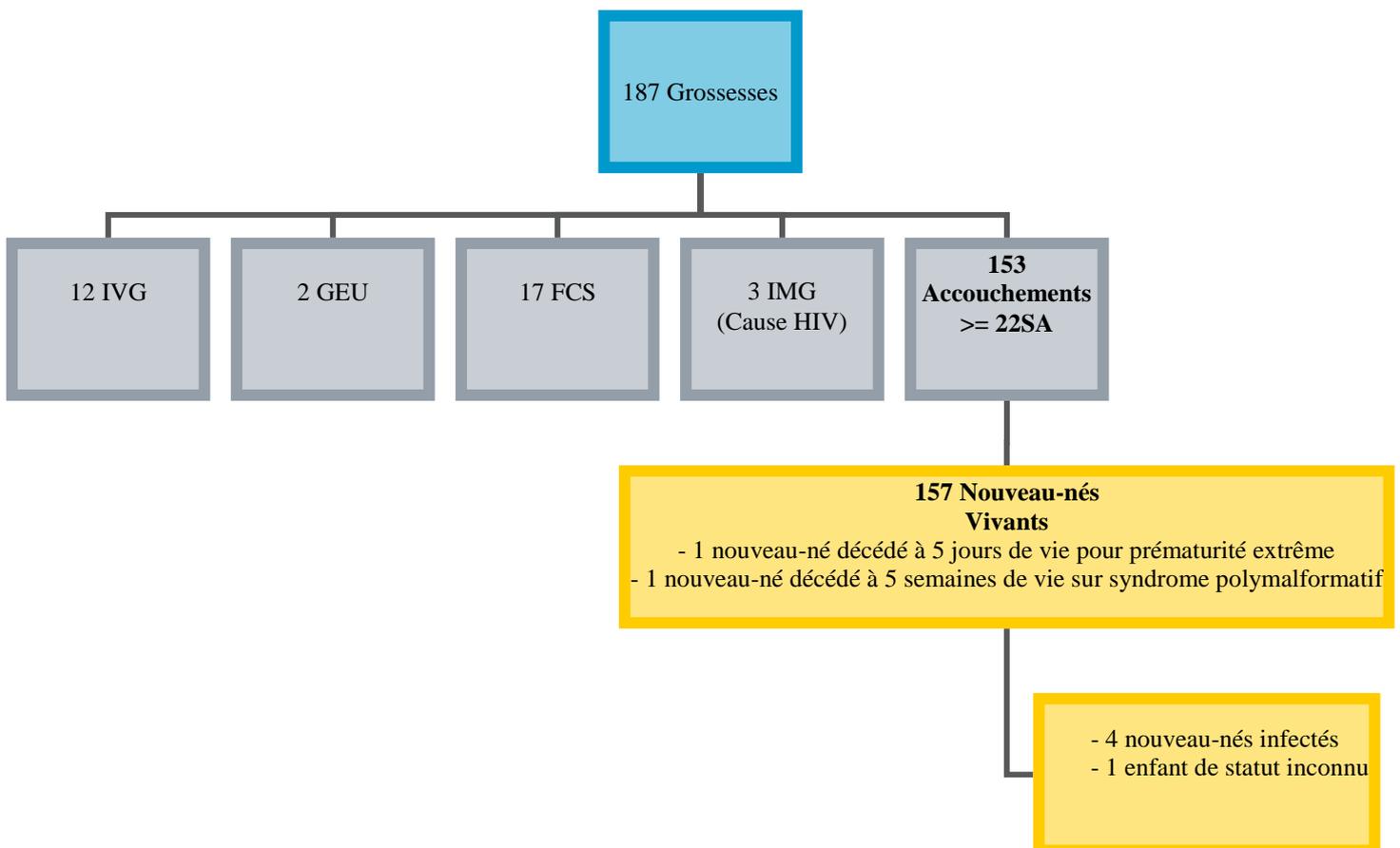
La 3^{ème} période comprend donc les années 2007 à 2010. Pendant ces 3 dernières années, les nouvelles recommandations sont de plus en plus facilement appliquées. Les experts proposent d'autres méthodes pour réduire maintenant les risques de toxicités notamment mais aussi les risques de résistances aux traitements pour la mère. De plus, l'aide médicale à la procréation prend une place plus importante.

Par ailleurs, des items n'ont pas été analysés par manque de données propres à certaines informations. Par exemple, l'information quant au mode de contamination est rarement renseignée dans les dossiers obstétricaux.

Il est aussi nécessaire de préciser que dans notre analyse, pour le taux de CD4, nous avons choisi une limite de 350 mm³. Certes, les recommandations sont différentes sur ce taux limite, mais nous avons estimé que ce taux était le plus représentatif. Il permet d'identifier si la personne est dans une situation de déficience immunitaire trop importante. Il est le plus souvent pris comme limite inférieure pour accorder un accouchement voie basse. Cet item est couplé à celui relatif à la charge virale qui doit être indétectable. Quant à l'analyse de la moyenne des poids de naissance des enfants, nous l'avons réalisée avec la courbe d'Usher.

Pour présenter notre population dans sa globalité nous avons réalisé l'organigramme suivant.

Figure 1 : Description de la population, 2000 à 2010 (CHU de Nantes)

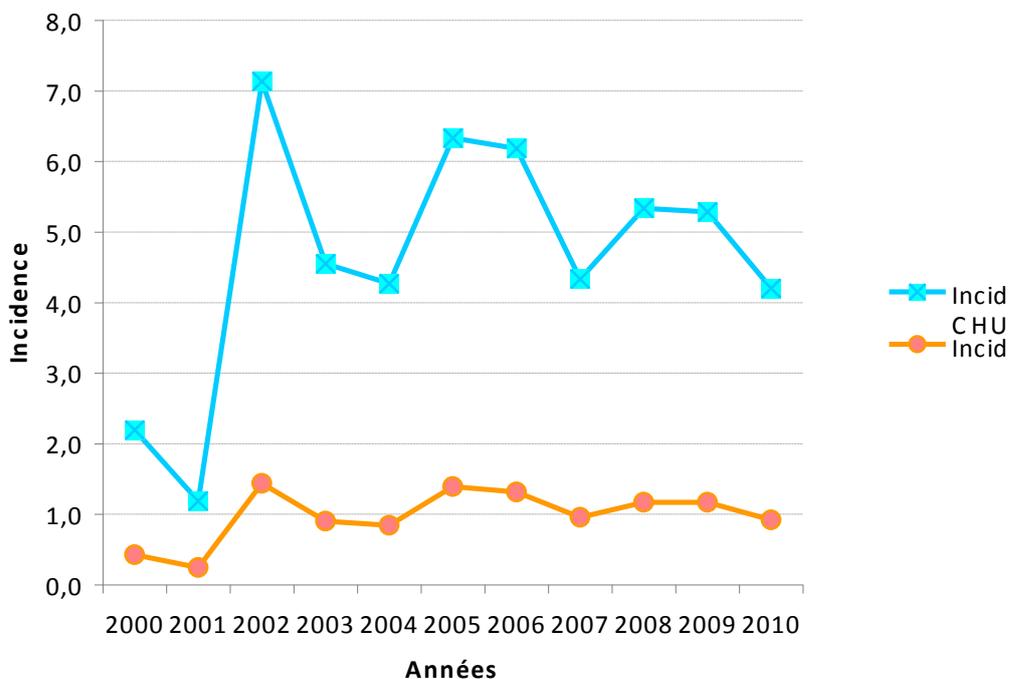


Au total sur 11 années d'études nous avons 116 femmes séropositives qui ont eu 187 grossesses dont 34 n'ont pas abouti à la naissance d'un enfant.

2.2. Analyse Partie 1 : analyse de l'ensemble de la population de l'étude

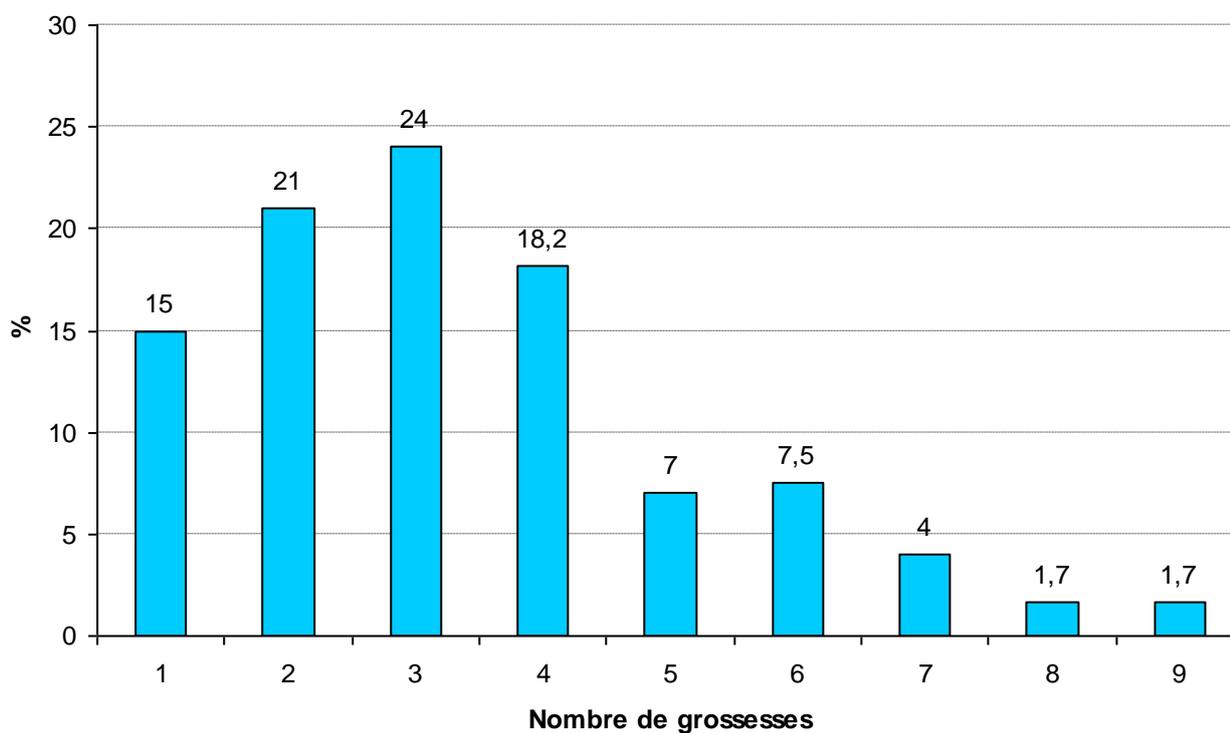
2.2.1. Données générales : 116 femmes ont été suivies entre 2000 et 2010 au CHU de Nantes pour 187 grossesses dans un contexte infection VIH

Figure 2 : Incidence des grossesses séropositives suivies au CHU de Nantes et en Loire-Atlantique



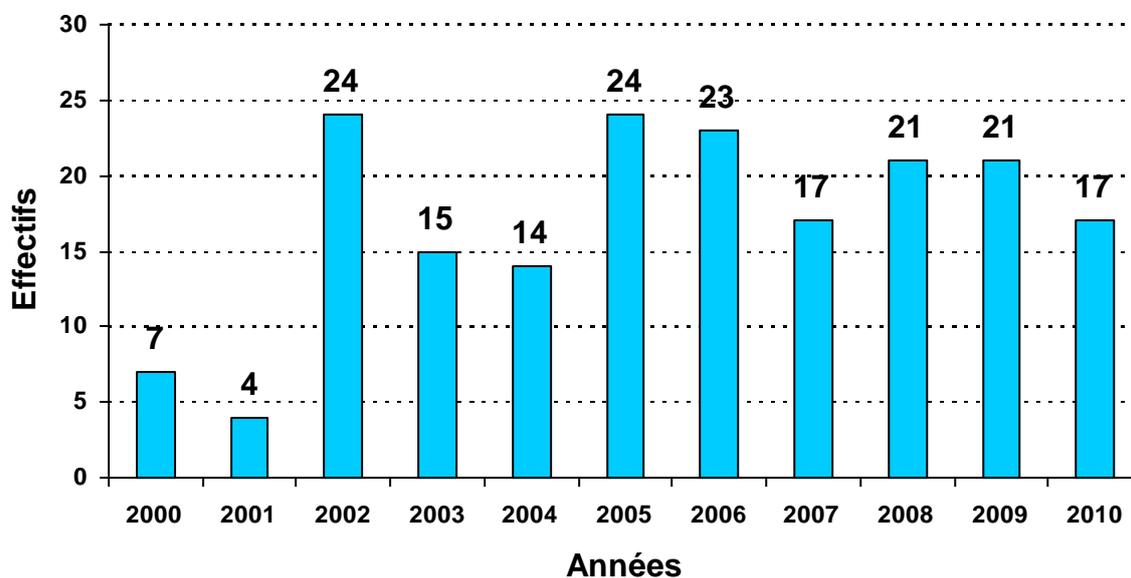
L'incidence augmente dès 2002, puis reste relativement stable notamment en Loire-Atlantique.

Figure 3 : Nombre de grossesses par femme entre 2000 et 2010 (n= 187)



24% de femmes séropositives ont eu 3 grossesses durant les 11 années concernées par notre étude.

Figure 4 : Nombre de grossesses chaque année suivies au CHU de Nantes entre 2000 et 2010 (n= 187)



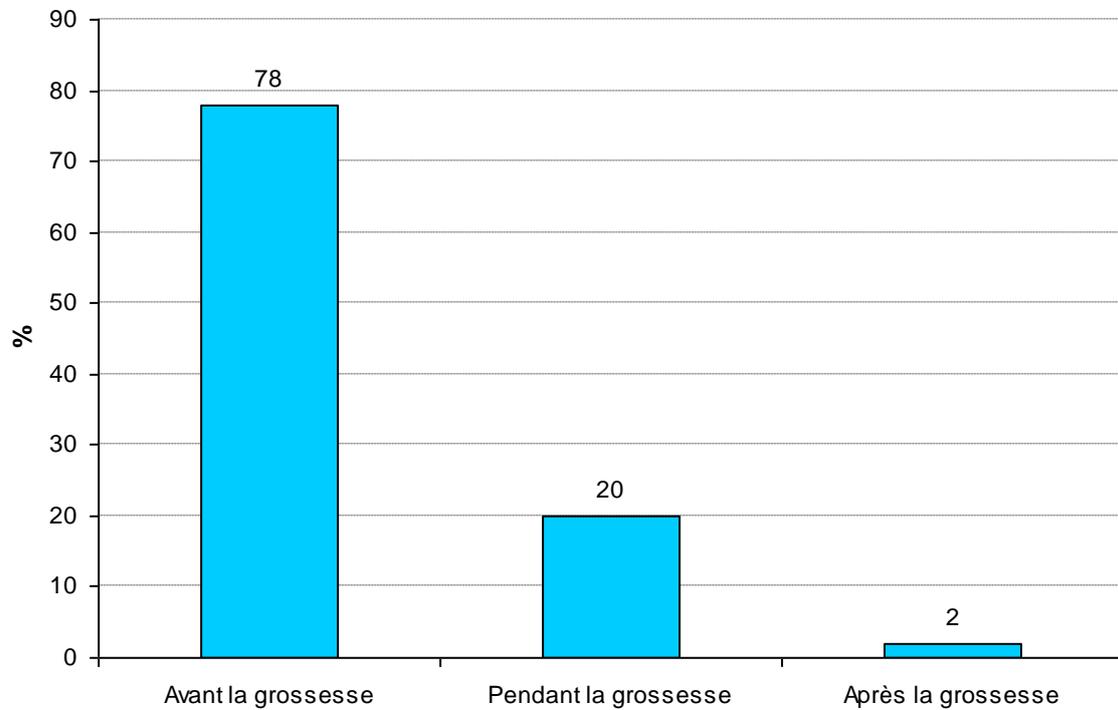
Globalement, le nombre de femmes enceintes séropositives a augmenté. Cette observation est certainement corrélée à l'augmentation de l'espérance de vie pour les personnes séropositives et aussi à une baisse importante du taux de transmission materno-fœtale.

Tableau 3 : Moyenne de l'âge des femmes (n=116)

	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Age (années)	30	5.2	18	44

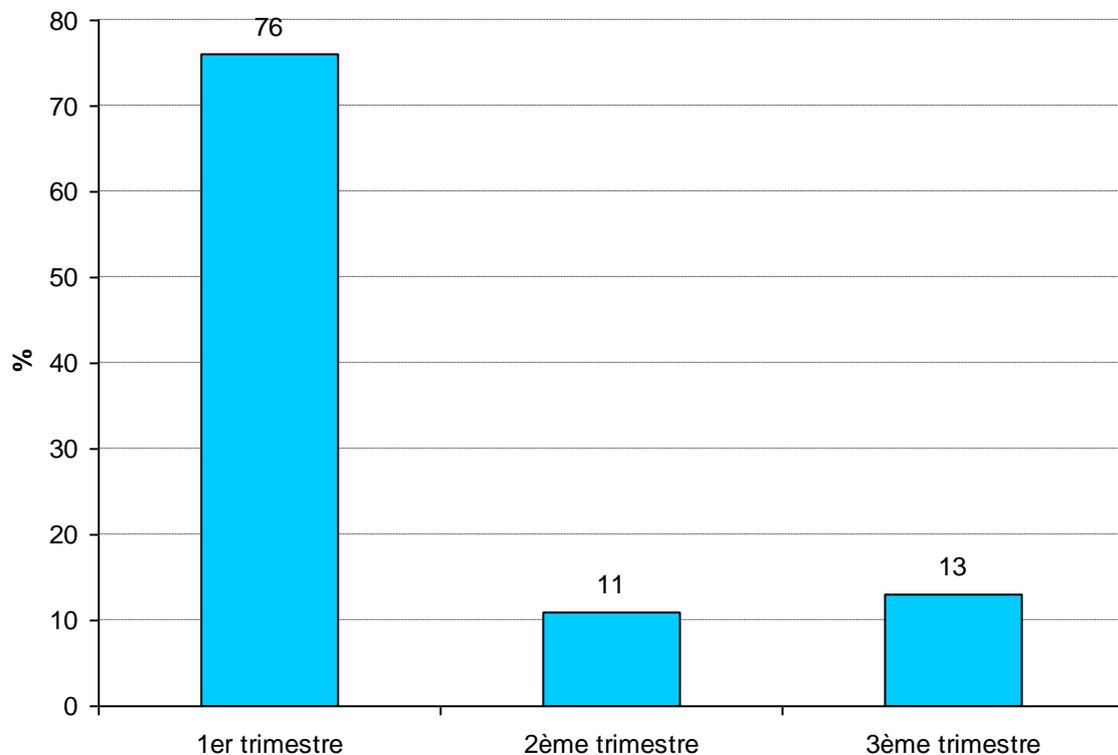
La moyenne d'âge ne met pas évidence une population plus âgée que la population générale. En effet, dans la population générale, la moyenne d'âge des femmes pour leur premier enfant était de 30ans en 2010 d'après une étude de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) [42].

Figure 5 Moment de la découverte de la séropositivité au cours de la grossesse (n=187)



2 % des femmes, soit 3 patientes, ont été dépistées après leur grossesse: une sur un bilan de transfusion pour hémorragie de la délivrance, une autre au moment de son bilan pour l'accouchement et une autre sur le bilan d'allaitement. Ces 2 dernières grossesses n'avaient pas été suivies.

Figure 6: Terme de découverte de la séropositivité pendant la grossesse (n=38)



Les résultats sont cohérents avec la prise en charge de la grossesse qui comporte un premier bilan sérologique effectué durant le premier trimestre avec obligation pour le praticien de proposer une sérologie VIH. Il reste cependant 13% de femmes qui n'ont été dépistées que tardivement au 3^{ème} trimestre.

Co-infection VHB associée

Il y a un taux de 26% de co-infection VHB associée.

Co-infection VHC associée

Le taux de co-infection VHC de 3.2% est relativement faible.

Conjoint séropositif

Le statut sérologique du conjoint n'est pas toujours connu (29%). Il est important de souligner dans notre étude le taux élevé (44%) de couples séro-différents

2.2.2. Les traitements

Tableau 4 : Mise en place du traitement au cours de la grossesse (n= 165)

	Avant la grossesse	Pendant la grossesse
Nombre (%)	89 (54%)	76 (46%)

Les 22 femmes manquantes correspondent aux patientes dont la grossesse a été interrompue (interruption volontaire de grossesse, fausse-couche, interruption médicale de grossesse, grossesse extra-utérine) et qui n'étaient pas traitées avant la grossesse. 153 grossesses ont été menées à terme. Cependant il y a eu 13 grossesses pour lesquelles les femmes avaient débuté un traitement et qui ont été interrompus par la suite. La majorité des femmes sont déjà traitée avant leur grossesse, elles ont donc déjà un suivi de leur infection VIH.

Tableau 5 : Indication du traitement instauré pendant la grossesse (n=76)

	Maternelle	PTMF
Nombre (%)	10 (13%)	66 (87%)

L'indication du traitement reste principalement la prophylaxie de la transmission materno-fœtale du virus.

Tableau 6 : Moyenne du terme auquel a été instauré le traitement (n=76)

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Terme (SA)	26 SA	5.3	12 SA	38 SA

Cette moyenne, montre que le traitement est instauré assez tôt dans la grossesse, les recommandations actuelles (2010, [3]) étant de débiter celui-ci au plus tard à 26SA. La femme qui a eu son traitement à partir de 12 SA, l'avait reçu pour une indication maternelle. Une patiente, non suivie pendant sa grossesse, a bénéficié d'un traitement renforcé à partir de 38 SA.

2.2.3. L'accouchement

Tableau 7 : Moyenne du terme de l'accouchement : (pour les naissances viables, n=153)

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Terme (SA)	37 SA	3	23	42

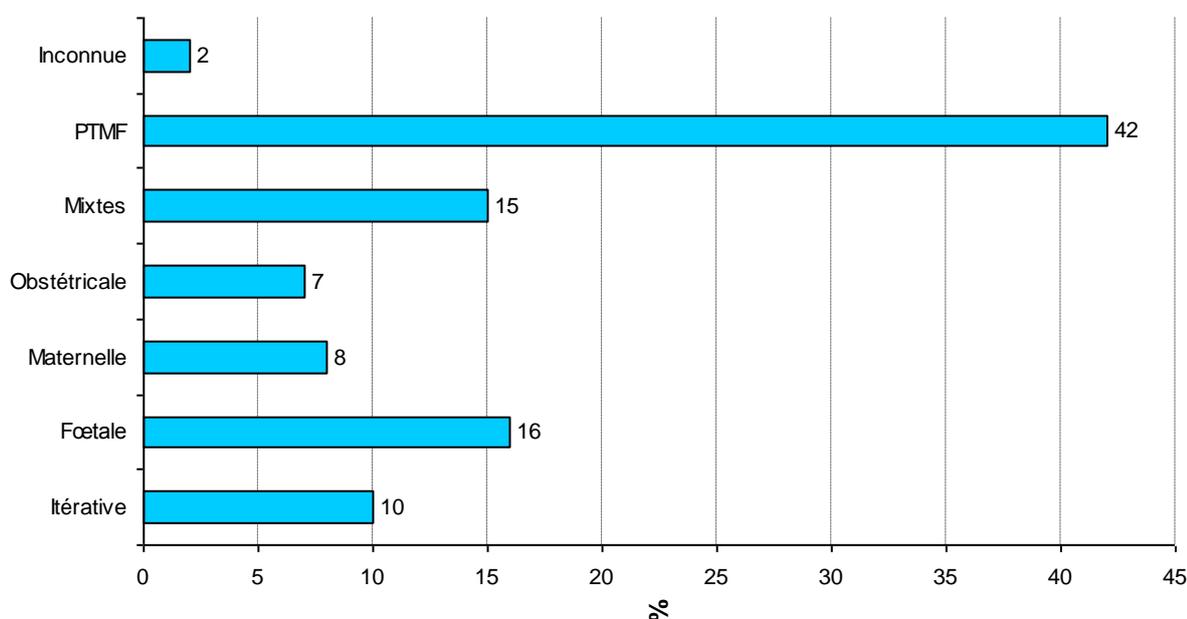
Le terme moyen est à 37SA. Une naissance a eu lieu à 23SA est due à une fausse couche tardive. L'enfant est décédé à 5 jours de vie. Notre population totale étudiée est de 153 accouchements dont 152 au CHU de Nantes (une patiente suivie au CHU a accouché dans une autre maternité).

Tableau 8 : Les différents modes d'accouchements (n= 153)

	AVB	Césarienne
Nombre (%)	65 (42.5%)	88 (57.5%)

Le taux de césariennes reste toujours élevé sur les 11 ans de l'étude car rappelons le, ce n'est qu'à partir de 2004 qu'elle n'est plus recommandée de façon systématique comme moyen de prophylaxie de la transmission materno-fœtale.

Figure 7: Les différentes indications de césariennes (n= 56)



Le pourcentage de la césarienne itérative atteint un taux de 10%. La césarienne faite en prophylaxie atteint un taux de 42%.

2.2.4. Les nouveau-nés

Tableau 9 : Moyenne des poids de naissance des nouveau-nés (n=157)

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Poids de naissance (g)	2 923	639	820	4 965

Le poids de naissance moyen est conforme au poids attendu pour le terme de la naissance. Le poids minimum correspond à la fausse couche tardive de 23SA.

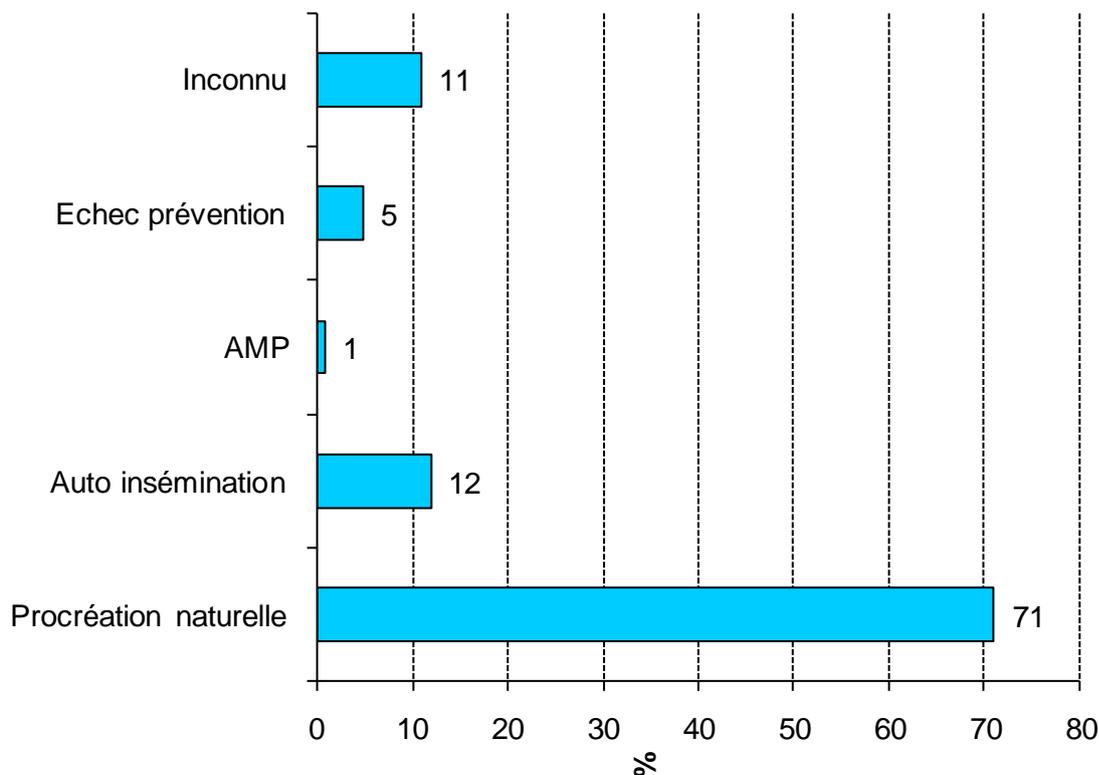
Tableau 10 : Statut HIV des nouveau-nés (n=157)

	Séronégatifs	séropositifs	inconnu
Nombre (%)	151 (96.8%)	4 (2.6%)	1 (0.6%)

L'enfant dont le statut est resté inconnu est né d'une patiente au stade SIDA avec un sarcome de kaposi. Il a été transféré dans un hôpital à Paris, son statut ne peut pas nous être communiqué. Nous avons 4 enfants séropositifs. L'un de ces 4 enfants a été contaminé dans un contexte de séropositivité maternelle inconnue jusqu'à l'accouchement. Un 2^{ème} enfant a été contaminé de façon prouvée par l'allaitement maternel en 2004 (HIV retrouvé à l'occasion du bilan d'allaitement maternel qui a très probablement été poursuivi) : recherches virologiques négatives jusqu'au 6^{ème} mois de vie, mais positivisations de la sérologie entre 12 et 18 mois. Un enfant a été contaminé malgré une prise en charge adaptée. La mère du 4^{ème} enfant a eu une prise en charge tardive. Il y avait aussi un doute sur l'observance des traitements.

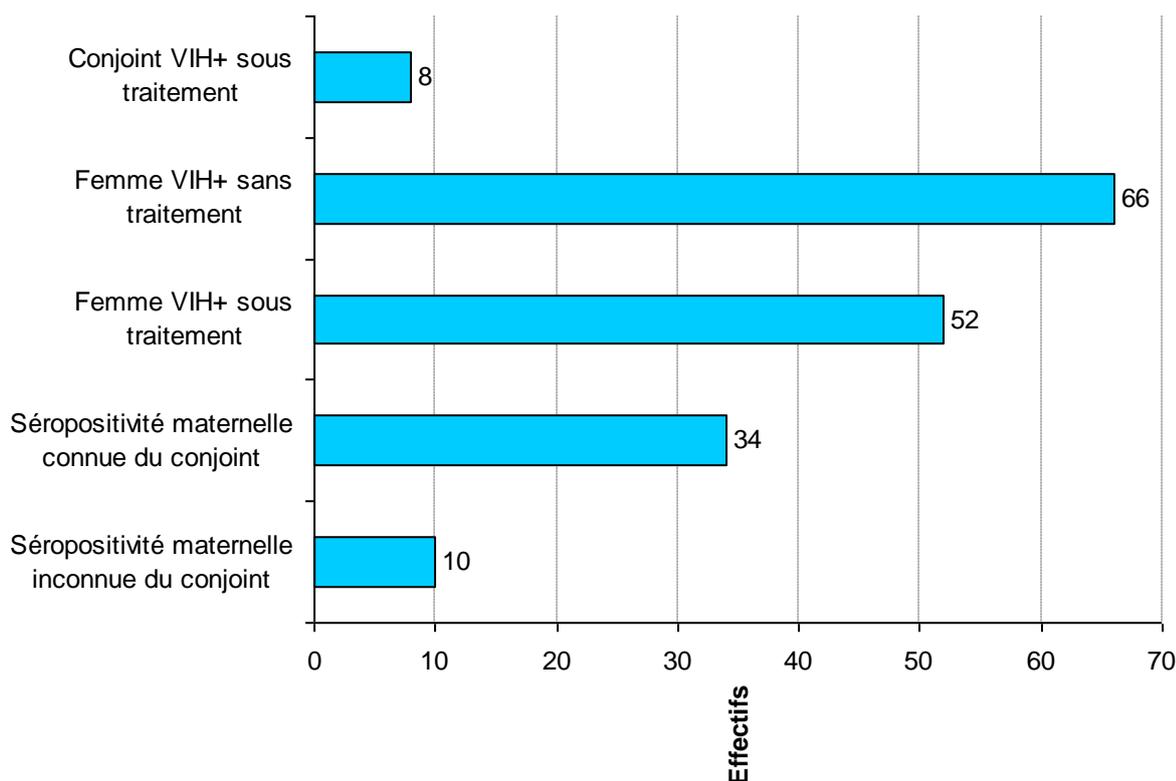
2.2.5. Procréation

Figure 8 : Les différents modes de procréation (n=187)



La procréation naturelle atteint un taux de 71%.

Figure 9 : Connaissance et traitement de la femme et du conjoint si procréation naturelle (n=133)



Lorsque les couples sont séropositifs, la prise en charge d'un traitement antirétroviral leur est proposé afin d'atteindre une charge virale indétectable et permettre une procréation naturelle ciblée au moment de l'ovulation.

Tableau 11 : Les indications de l'AMP (n=24)

	Prévention transmission HIV au partenaire	Prévention transmission HIV au partenaire et infertilité féminine et/ou masculine
Nombre (%)	21(87.5%)	3 (12.5%)

L'aide médicale à la procréation est très majoritairement indiquée pour prévenir la transmission du virus au sein du couple séro-différent et consiste essentiellement en la réalisation « à domicile » de l'auto-insémination. Nous rappelons que lorsque c'est uniquement l'homme qui est infecté par le VIH, un lavage de sperme est proposé. Dans le cas d'indication d'infertilité féminine, la méthode retenue a été la fécondation in-vitro.

2.3. Analyse Partie 2 : analyse en comparant les 3 périodes établies précédemment

2.3.1. Données générales

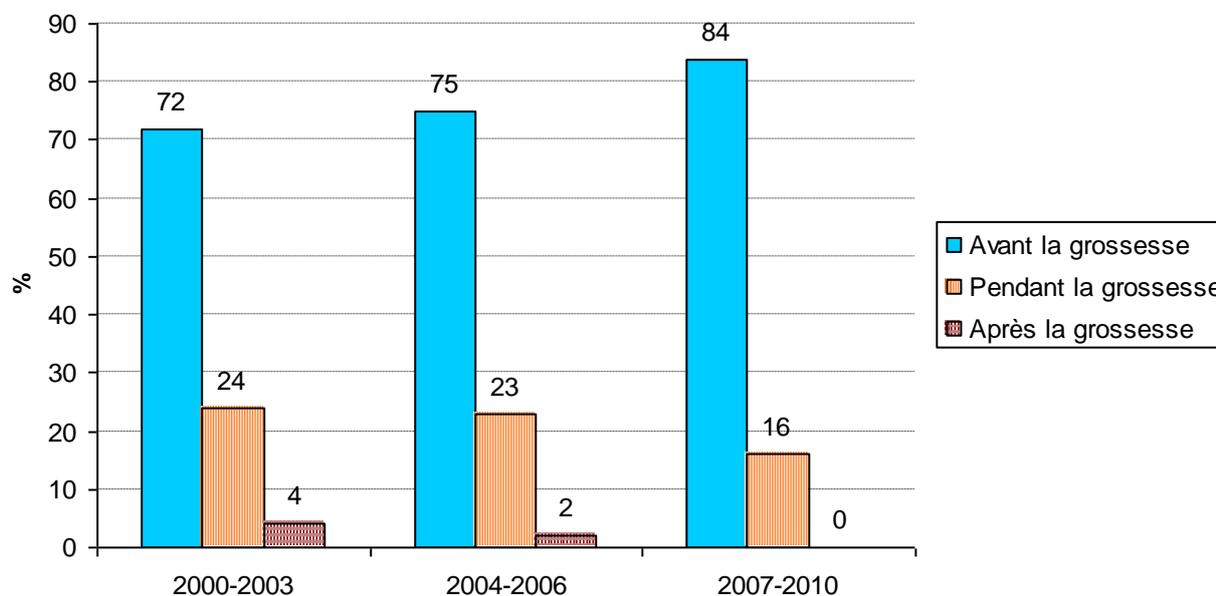
Tableau 12 : Age moyen et taux de gesticité moyen suivant les différentes périodes

	2000-2003 (n=50)	2004-2006 (n=61)	2007-2010 (n=76)	p
Moyenne de l'âge	28.5 +/- 5	30 +/- 5	31 +/- 5	0.01
Moyenne du taux de gestité	3 +/- 2	3 +/- 2	4 +/- 2	0.3

Un âge moyen qui tend à augmenter, comme dans la population en générale, les femmes ayant des enfants beaucoup plus tardivement.

Figure 10 : Date de découverte de la séropositivité suivant les différentes périodes (n=187)

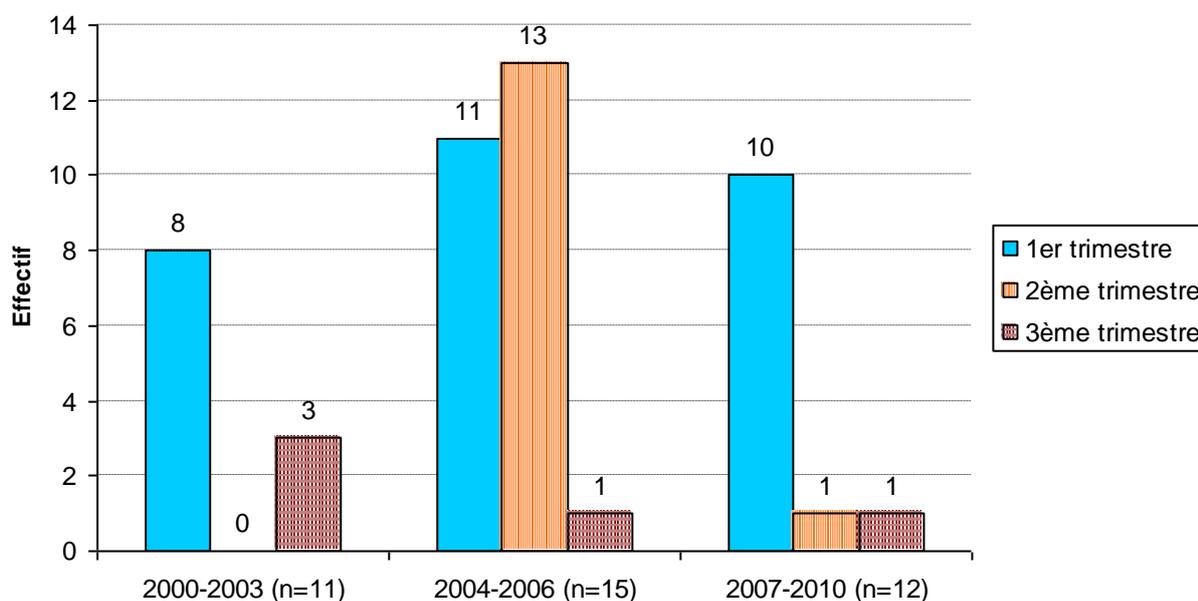
p= 0.10



La découverte de la séropositivité se fait de plus en plus avant la grossesse, et certaine fois se faisant lors de la grossesse précédente pour les multipares. Les circonstances exceptionnelles de découverte après la naissance de l'enfant, n'apparaissent pas de 2007 à 2010. Certes il n'y a pas de différence significative mais le nombre de découvertes de séropositivité avant la grossesse tend à augmenter. A contrario il tend à diminuer pendant la grossesse et devient nul après la grossesse et ce depuis 2007. Les femmes sont donc de plus en plus nombreuses à débiter une grossesse dans un contexte de séropositivité VIH connue

Figure 11 : Terme de découverte de la séropositivité pendant la grossesse (n=38)

p= 0.54



Le terme de découverte reste de manière assez régulière le premier trimestre. Les découvertes de séropositivité ont lieu le plus souvent au 1^{er} trimestre de grossesse, conformément aux recommandations concernant le dépistage VIH au cours de la grossesse. Cependant il persiste encore une découverte tardive au 3^{ème} trimestre, même sur la période 2007-2010.

Tableau 13 : Comparaison du statut sérologique du conjoint entre les 3 périodes

p=0.55

	2000-2003 (n=50)	2004-2006 (n=61)	2007-2010 (n=76)
Conjoint séropositif connu	16 (32%)	16 (26%)	19 (25%)
Conjoint séronégatif connu	22 (44%)	26 (43%)	34 (45%)
Sérologie du conjoint inconnue	12 (24%)	19 (31%)	23 (30%)

Durant la 3^{ème} période, il y a 45% de couples sérodiscordants.

2.3.2. Les traitements

2.3.2.1. Généralités sur les traitements

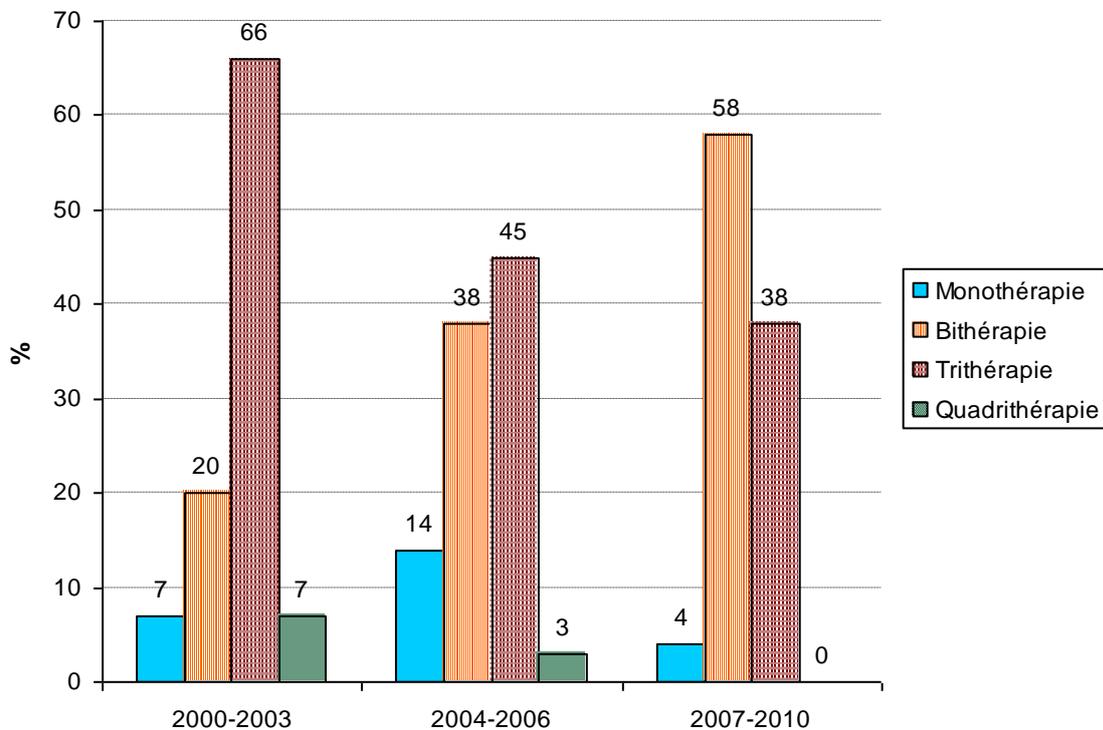
Tableau 14 : Généralités sur les traitements entre les 3 périodes

	2000-2003	2004-2006	2007-2010	p
Femmes traitées avant la grossesse (n=89)	(n=50)	(n=36)	(n=55)	0.01
	15 (30%)	29 (47.5%)	45 (59%)	
Moyenne de terme auquel a été débuté le traitement (SA) (n=77)	(n=27)	(n=22)	(n=27)	0.17
	26.7 ± 6	27.3 ± 5	24.6 ± 4	

Les femmes sont de plus en plus souvent traitées avant leur grossesse. Le moment auquel le traitement antirétroviral débute ne s'est pas modifié au cours des années. Il se situe globalement au cours du 6^{ème} mois de grossesse.

2.3.2.2. Les traitements avant la grossesse

Figure 12 : Comparaison du type de thérapie chez les femmes traitées avant leur grossesse entre les différentes périodes (n=89)



Le Chi2 de tendance ne montre pas une significativité sur l'augmentation des trithérapies (p=0.07). Cependant, nous avons une augmentation importante des bithérapies (p<0.01).

. De 2000 à 2003, les femmes traitées avant leur grossesse sont souvent déjà sous trithérapie

. De 2004 à 2006, on retrouve des mono, bi, tri et quadrithérapies. Cependant c'est la bithérapie et la trithérapie qui sont majoritaires.

. De 2007 à 2010, c'est principalement la bithérapie qui est déjà instaurée.

Tableau 16 : Les différentes combinaisons de traitements chez les femmes traitées avant leur grossesse

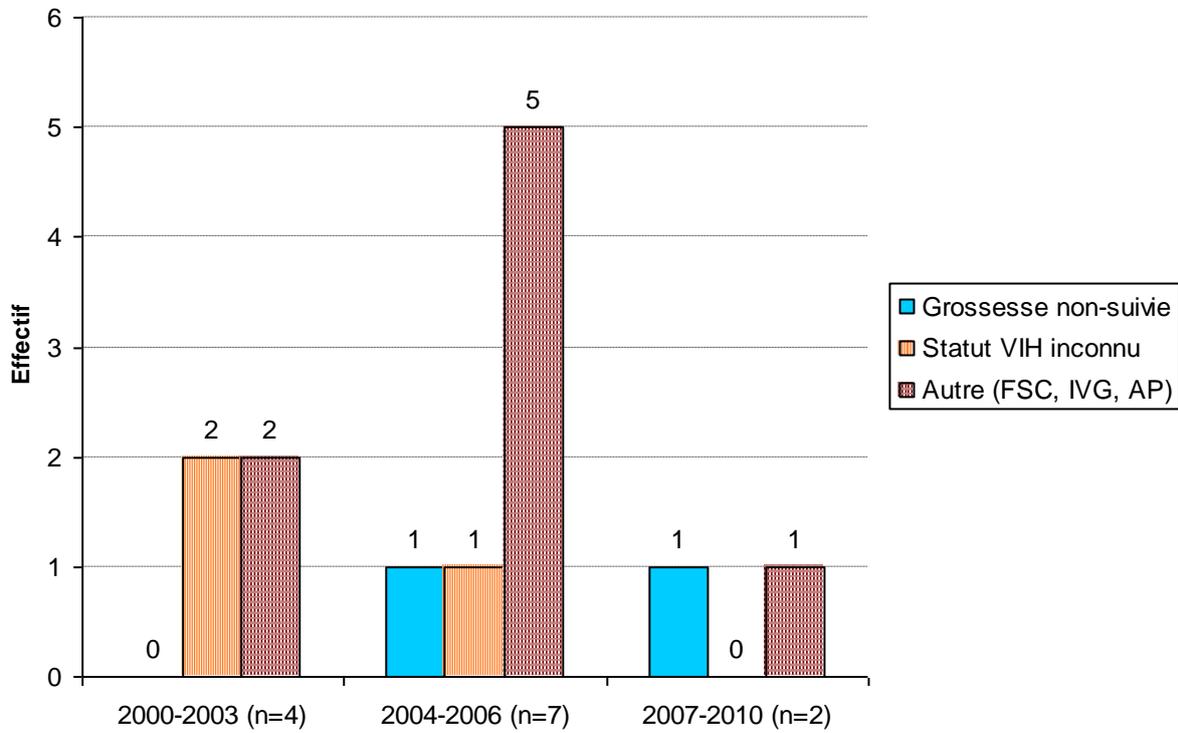
ARV avant la grossesse	N
AZT + Lamivudine + Nevirapine	16
AZT + Lamivudine + IP/r (Lopinavir/r ou Saquinavir/r)	14
AZT + Lamivudine + Abacavir	12
Abacavir + Lamivudine + Nevirapine	8
Abacavir + Lamivudine + IP/r (Lopinavir/r ou Atazanavir/r ou Nelfinavir/r)	7
Tenofovir + Emtricitabine + INNTI (Efavirenz ou Névirapine)	6
Tenofovir + Emtricitabine + IP/r (Lopinavir/r ou Atazanavir/r ou Fosamprénavir/r ou Saquinavir/r)	5
AZT + Lamivudine	3
AZT + Lamivudine + Abacavir + Nevirapine	2
AZT + Lamivudine + Efavirenz	2
Abacavir + IP/r (Lopinavir/r)	2
Lopinavir	2
AZT	1
AZT + Lamivudine + Abacavir + Lopinavir/r	1
AZT + Lamivudine + IP/r + Didanosine	1
AZT + Névirapine + Didanosine	1
AZT + Lamivudine + Abacavir + Tenofovir	1
Abacavir + Stavudine + Didanosine	1
Lamivudine + Fosamprénavir/r	1
Névirapine + Didanosine + Stavudine	1
Névirapine + Lopinavir/r + Tenofovir + Emtricitabine	1
Névirapine + IP/r	1

Les principaux schémas sont ceux retrouvés dans les recommandations. On remarque que l'efavirenz, alors qu'il est contre-indiqué pendant la grossesse, a été prescrits chez 3 femmes avant leur grossesse. En dehors de l'efavirenz, il n'y a pas d'autres molécules prises par ces femmes et qui seraient contre-indiquées pendant la grossesse. Au total, 50 femmes sur les 85 femmes traitées avant leur grossesse prenaient de l'AZT.

2.3.2.3. Les traitements pendant la grossesse

Figure 13 : Motifs retrouvés de l'absence de traitement pendant la grossesse (n=13)

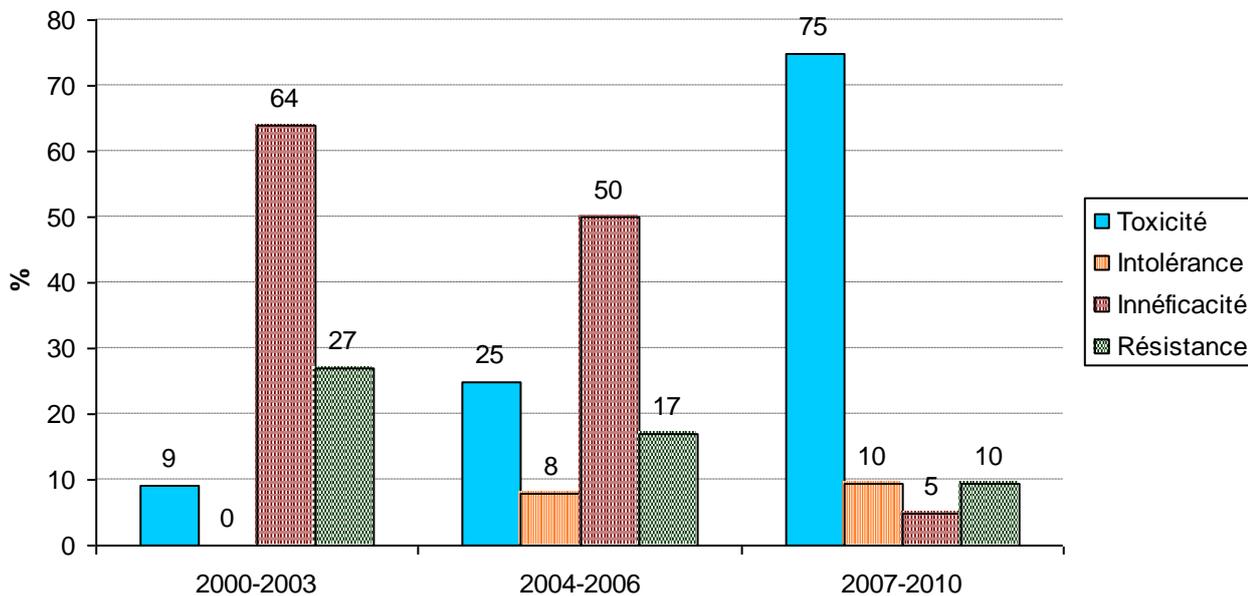
p=NC



A partir de 2004, 2 femmes n'ont pas eu de traitement car elles n'ont pas fait suivre leur grossesse. La grande majorité des femmes non traitées au cours de la grossesse (8/11) n'ont pas reçu d'antirétroviraux du fait d'une interruption de leur grossesse avant le terme prévu pour initier le traitement.

Figure 14: Modification du traitement pendant la grossesse (n=44)

p= NC



Le traitement maternel est de plus en plus modifié pour éviter une toxicité foetale. Le traitement est souvent modifié très tôt dans la grossesse (si la femme était déjà sous traitement avant sa grossesse). De façon rassurante on n'observe aucune modification de traitement pour inefficacité au cours de la 3^{ème} période d'étude.

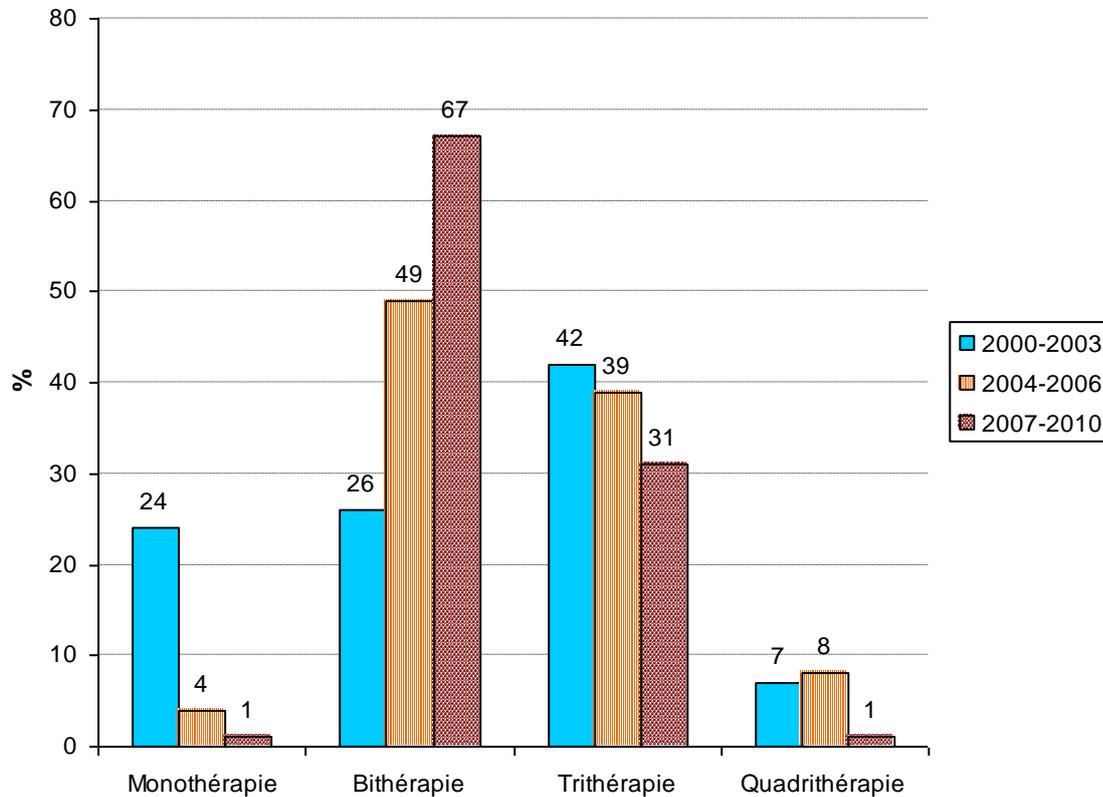
Arrêt du traitement pendant la grossesse (n=7)

Seule une patiente a refusé le traitement, car elle avait peur que les anti-rétroviraux augmentent le risque de fausses couches. Une autre patiente a eu un arrêt de traitement car elle avait développé des résistances à celui-ci. Il y a eu 5 intolérances, le plus souvent digestives. Un arrêt total du traitement pendant la grossesse n'a jamais eu lieu: après quelques jours ou semaines d'arrêt on a réintroduit soit un nouveau traitement, soit le même mais avec une posologie différente.

Figure 15 : Comparaison du type de thérapie chez les femmes traitées pendant leur grossesse (n=165)

Pour les trithérapies : p=0.17

Pour les bithérapies : p= 0.001



De 2000 à 2003, les femmes qui n'étaient pas traitées avant leur grossesse ont toutes été soignées grâce à une monothérapie par AZT. Les femmes sous trithérapie pendant cette période étaient celles déjà traitées avant la grossesse. De 2004 à 2006, il y a quelques cas de bithérapie mais dès 2004 les femmes ont très majoritairement été traitées par multithérapie antirétrovirale (tri voir quadrithérapie quand nécessaire). En 2008 une monothérapie a été prescrite (lopinavir/r) pour une patiente ayant des antécédents de troubles ioniques et métaboliques chez le nouveau-né lors de sa précédente grossesse ayant donc fait suspecter une toxicité de l'AZT et peut être aussi à la lamivudine.

Tableau 17: Les différentes combinaisons de traitement chez les femmes traitées pendant leur grossesse

ARV pendant la grossesse	N
AZT + Lamivudine + IP/r (Lopinavir/r ou Saquinavir/r ou Indinavir/r ou Fosamprenavir/r)	64
AZT + Lamivudine + Nevirapine	25
Abacavir + Lamivudine + IP/r (Lopinavir/r ou Saquinavir/r ou Atazanavir/r ou Nelfinavir/r)	17
AZT	16
Abacavir + Lamivudine + Névirapine	9
AZT + Lamivudine + Abacavir	8
AZT + Lamivudine + Indinavir/r + Didanosine	6
AZT + Névirapine + Didanosine	5
AZT + Lamivudine + Abacavir + Névirapine	4

Névirapine + Tenofovir + Emtricitabine	2
AZT + Lamivudine + Abacavir +IP/r (Lopinavir/r ou Indinavir/r)	2
Abacavir + Lopinavir/r + Didanosine	2
Névirapine + Lopinavir/r	2
AZT + Lamivudine	1
AZT + Lamivudine + Abacavir + Lopinavir/r	1
AZT + IP/r (Lopinavir/r ou Indinavir/r) + Didanosine	1
AZT + Névirapine	1
AZT + Lamivudine+ Tenofovir + Didanosine	1
Abacavir + Indinavir/r	1
Abacavir + Névirapine	1
Abacavir + Stavudine + Didanosine	1
Abacavir + Lamivudine +Lopinavir/r + Névirapine	1
Lopinavir/r + Tenofovir + Emtricitabine	1
Lopinavir/r + Saquinavir/r + Tenofovir + Emtricitabine	1
Lopinavir/r	1
Névirapine + Lopinavir/r + Tenofovir + Emtricitabine	1
Névirapine + Didanosine + Stavudine	1
Lamivudine + Lopinavir/r + Tenofovir	1
Lamivudine + Fosamprénavir/r	1

85 femmes étaient traitées avant leur grossesse dont 34 femmes ont eu une modification de leur traitement en début de grossesse (5-6 SA) et 6 arrêts transitoires de traitement. 76 femmes ont débuté un traitement pendant leur grossesse dont 10 modifications de traitement. Un seul arrêt de traitement concernant une femme qui a, tout d'abord, eu une modification de celui-ci car elle avait développé des résistances à la névirapine et qui a donc été remplacée par du lopinavir. Aussi, concernant la patiente atteinte d'un sarcome de kaposi, son schéma thérapeutique était le suivant : lopinavir/r + saquinavir/r + tenofovir + emtricitabine.

En trithérapie, c'est donc principalement le schéma AZT+lamivudine+IP/r (et notamment : lopinavir, saquinavir ou atazanavir) qui est instauré lors de la grossesse. Au total, sur les 165 femmes traitées pendant leur grossesse, 135 d'entre elles ont reçu de l'AZT.

2.3.2.4. Les événements indésirables dus au traitement antirétroviral

Tableau 18: Comparaison des événements indésirables rencontrés entre les 3 périodes (n=165)

	2000-2003 (n=42)	2004-2006 (n=51)	2007-2010 (n=72)	Total	p
Evénements indésirables	8 (19%)	6 (12%)	23 (32%)	37 (22%)	0.06

Les événements indésirables tendent à croître car ils atteignent un taux de 32% entre 2007 et 2010.

Tableau 19: Comparaison des différents événements indésirables rencontrés entre les 3 périodes (n=37)

	2000-2003 (n=8)	2004-2006 (n=6)	2007-2010 (n=23)	Total	p
Anémie (n=37)	1	2	3	6	0.8
Troubles digestifs (n=37)	5	5	18	28	0.4
Autres événements indésirables (n=37)	2	1	4	7	0.7

Les autres événements indésirables correspondent à une asthénie, des réactions cutanées (n=4) et des cytolyses hépatiques (n=2). Les troubles digestifs pouvant aller de la nausée aux vomissements sont les effets indésirables de loin les plus fréquents, comme en dehors de la grossesse.

2.3.3. La grossesse

2.3.3.1. Taux de CD4 et charge virale

Tableau 20 : Comparaison des taux de CD4 et de la charge virale entre les différentes périodes

	2000-2003	2004-2006	2007-2010	p
CD4 >350/mm ³ au début du traitement ou à 28SA (n= 142)	21(52.5%)	22 (58%)	47 (73%)	<0.03
CD4 >350/mm ³ à 36SA (n=119)	20 (74%)	29 (88%)	52 (88%)	0.13
CD4 >350/mm ³ 5 jours après l'accouchement (n=135)	27 (75%)	35 (90%)	55 (92%)	<0.03
CV indétectable au début du traitement ou à 28SA (n=143)	10 (24%)	19 (50%)	38 (59%)	<0.001
CV indétectable à 36SA (n=122)	19 (68%)	25 (73.5%)	59 (198%)	<0.0001
CV indétectable 5 jours après l'accouchement (n=139)	22 (59.5%)	32 (80%)	60 (97%)	<0.0001

Pour simplifier notre analyse, nous avons choisi de regrouper le taux de CD4 des femmes commençant leur traitement pendant la grossesse avec celui de 28SA des femmes déjà traitées avant leur grossesse.

La charge virale indétectable présente une différence. Les taux de CD4 et de charge virale ne concernent pas toute la population car les fausses couches, interruptions volontaires de grossesse, les grossesses extra-utérine ne sont pas prises en compte. Les prises en charges tardives pendant la grossesse, les statuts VIH inconnus au moment de l'accouchement mais aussi les accouchements prématurés avant 36SA sont eux aussi des valeurs manquantes.

2.3.3.2. Les complications obstétricales, maternelles et fœtales

✓ Les complications obstétricales et maternelles

Tableau 21: Comparaison des complications obstétricales et maternelles entre les 3 périodes

	2000-2003 (n=50)	2004-2006 (n=61)	2007-2010 (n=76)	Total (n=187)	p
Diabète gestationnel	1 (2%)	6 (10%)	9 (12%)	16 (9%)	<0.07
MAP	5 (10%)	3 (5%)	5 (7%)	13 (7%)	0.52
Pré-éclampsie et HTA gravidique	4 (8%)	3 (5%)	2 (3%)	9 (5%)	<0.17
RPM	4 (8%)	2 (3%)	1 (1%)	7 (4%)	<0.06
Troubles digestifs	0 (0%)	0 (0%)	3 (4%)	3 (2%)	<0.07
Oligo-anamnios	3 (6%)	0 (0%)	4 (5%)	7 (4%)	0.99
Autres	1 (2%)	1 (2%)	4 (5%)	6 (3%)	<0.27
Pas de complications obstétricales et maternelles	36 (72%)	51 (84%)	54 (71%)	141 (75%)	0.74

Le diabète gestationnel comprend les diabètes traités par régime seul et par insuline.

Le diabète gestationnel, même si la différence n'est pas significative, tend à être plus important durant la 3^{ème} période. Ce qui est corrélé avec les nouvelles recommandations qui donnent lieu à la prescription d'inhibiteur de la protéase, molécule pouvant augmenter le risque de diabète gestationnel et d'intolérance au glucose durant la grossesse.

Les ruptures prématurées des membranes se sont produites à 31SA (n=3), à 30SA (n=1), à 29SA (n=1) avec pour celle-ci une suspicion de chorioamniotite, à 23SA (n=1), à 25SA (n=1).

Les troubles digestifs comprennent des vomissements incoercibles et une cholécystite.

Les autres complications obstétricales et maternelles sont : colique néphrétique (n=1), hémorragie de la délivrance (n=1), infections urinaires à répétition (n= 1), anémie hémolytique (n= 1), thrombopénie (n= 1), des métrorragies (n= 1).

✓ les complications fœtales

Nous avons trop peu de complications fœtales pour faire un tableau comparatif. De 2000 à 2003 nous avons deux retards de croissance et un enfant atteint d'un reflux vésico urétéral. Puis de 2007 à 2010 nous avons deux suspicions de macrosomie, deux enfants ayant un syndrome polymalformatif dont un des enfants avait la trisomie 21. Il n'a pas survécu. Ensuite nous avons pour cette même période une diminution des mouvements actifs fœtaux (sans étiologie retrouvée) et un retard de croissance.

2.3.4. L'accouchement

2.3.4.1. Les traitements pendant l'accouchement

Tableau 22 : Comparaison du pourcentage de femmes ayant eu un/des antirétroviraux durant l'accouchement entre les différentes périodes (n=153)

	2000-2003 (n=43)	2004-2006 (n=44)	2007-2010 (n=66)	Total	p
Prise d'antirétroviraux pendant l'accouchement	39 (91%)	39 (89%)	63 (95.5%)	141 (92%)	0.31

La prise d'antirétroviraux pendant l'accouchement concerne les femmes qui ont eu soit une perfusion d'AZT ou soit une perfusion d'AZT avec de la Névirapine pour renforcer le traitement. Même s'il n'y a pas de différence significative, les femmes sont de plus en plus traitées de 2007 à 2010. 11 femmes n'ont pas eu d'antirétroviraux pendant leur accouchement et une femme a eu un début de suivi de sa grossesse au CHU de Nantes puis a été suivie ailleurs. Nous ne connaissons donc pas sa prise d'antirétroviraux.

Tableau 23 : Comparaison des différentes causes de l'absence de traitement par AZT IV per-partum, entre les 3 périodes (n=11)

p=NC

	2000-2003 (n=4)	2004-2006 (n=5)	2007-2010 (n=2)
Statut VIH inconnu	2	1	0
Grossesse non suivie	1	0	1
Refus maternel	0	1	0
Autre	1 (accouchement à domicile)	3 (accouchement trop rapide pour permettre la pose de perfusion et un accouchement à domicile)	1 (ATCD toxicité fœtale lors des 2 grossesses précédentes)

Tableau 24 : Les antirétroviraux prescrits durant le travail (n=141)

p=NC

	2000-2003 (n=39)	2004-2006 (n=39)	2007-2010 (n=63)
AZT	39	39	63
Névirapine	1	5	1

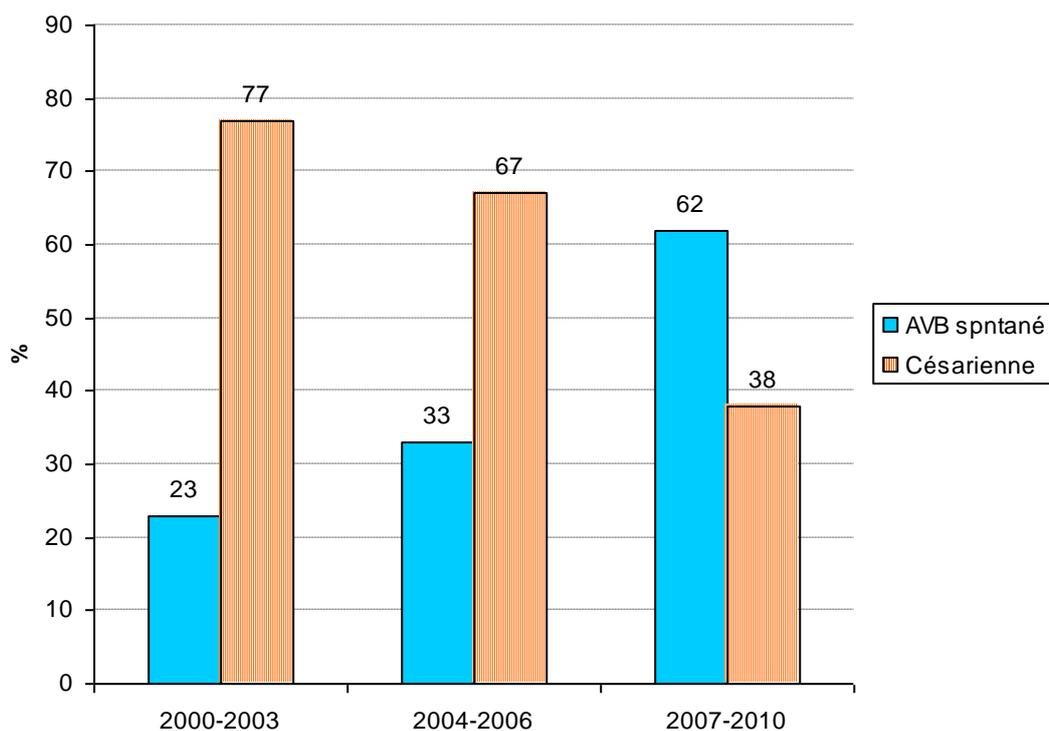
Quelque soit la période traitée, les patientes ayant reçu des antirétroviraux ont toutes eu de l'AZT. 7 patientes ont reçu de la névirapine. Il s'agissait de:
- 2 découvertes tardives de la séropositivité

- 3 grossesses non suivies
- 2 repositivations de la charge virale au bilan de 36SA

2.3.4.2. Les différents modes d'accouchements

Figure 16 : Comparaison des différents modes d'accouchements entre les 3 périodes (n=153)

p < 0.0001



Le taux de césarienne a diminué significativement durant ces 11 dernières années. D'autre par, au cours du temps, en accord avec l'évolution des recommandations, les accouchements par voie basse ont significativement augmenté entre les 3 périodes.

Tableau 25 : Moyenne du terme des accouchements entre les 3 périodes (n=153)

	2000-2003 (n=43)	2004-2006 (n=44)	2007-2010 (n=66)	p
Moyenne du terme d'accouchement (SA)	36SA +/- 3.5	38SA +/- 3	38SA +/- 2	0.006

Le terme de naissance est significativement plus élevé de 2004 à 2010

Tableau 26 : Comparaison des accouchements voie basse entre les différentes périodes (n=29)

	2000-2003 (n=10)	2004-2006 (n=14)	2007-2010 (n=41)	p
Moyenne de la durée du travail (heure)	5h20 +/- 3	5h40 +/- 4	6h +/- 4	0.7
OPDE <12h	9 (90%)	12 (86%)	35 (85%)	0.72
Accouchement sanglant	0	3 (21%)	6 (15%)	0.4
Épisiotomie/Déchirure	1 (10%)	7 (50%)	23 (56%)	<0.02

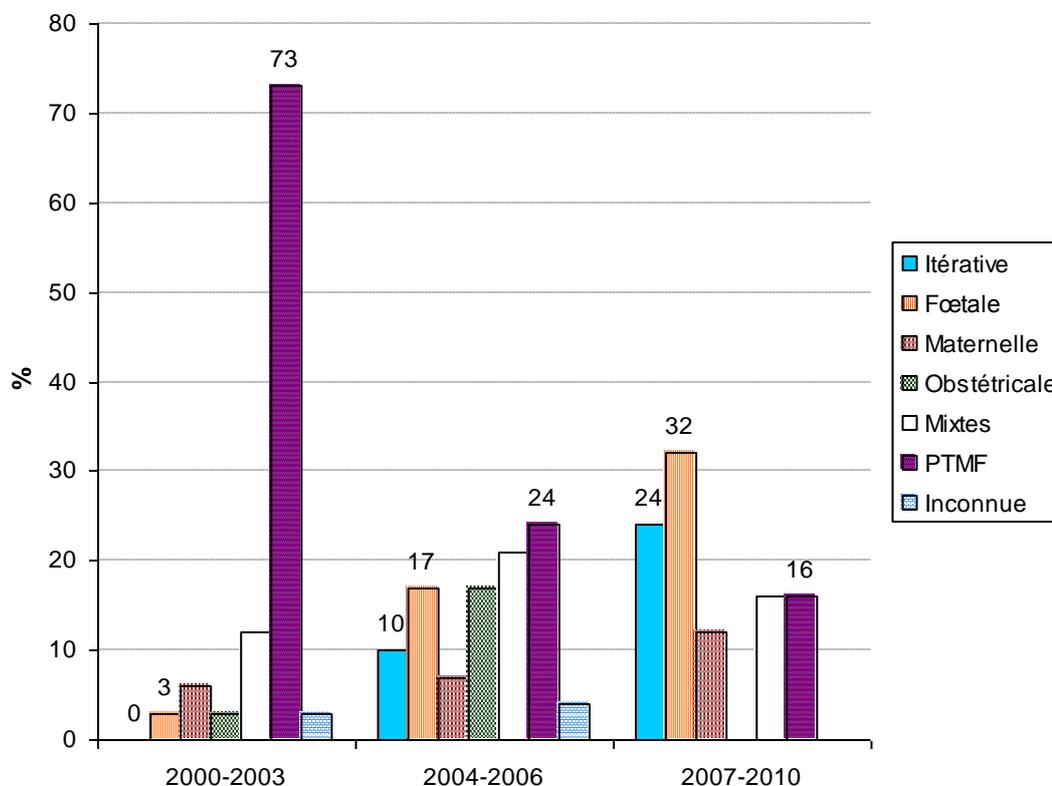
La durée du travail est basse. De même que l'ouverture de la poche des eaux dépasse rarement les 12h
 Les accouchements sanglants concernent :

- les accouchements avec DA/RU
- les accouchements avec une révision utérine
- les hémorragies de la délivrance.

Le taux d'accouchements sanglants et de la même manière celui des déchirures et des épisiotomies augmente.

Figure 17 : Les différentes indications de césariennes (n=88)

P < 0.00001



Le taux de césariennes prophylactiques entre 2004 et 2010 a considérablement diminué.

Les césariennes prophylactiques au cours des ces 2 dernières périodes s'expliquent par :

- des grossesses tardivement prises en charge ou non suivies
- une découverte tardive de la séropositivité VIH
- une charge virale non indétectable au bilan de 36SA.

Les principales indications de césariennes entre 2007 et 2010 ont été pour utérus cicatriciels ou indications fœtales.

2.3.5. Les nouveau-nés

La population de référence sera 153 nouveau-nés. En effet, 4 nouveau-nés ne sont pas pris en compte (couple de jumeaux ayant eu le même parcours de soin). Dans notre étude nous avons au total 157 nouveau-nés.

2.3.5.1. Prise en charge et état de l'enfant à la naissance

Tableau 27 : Motifs d'hospitalisation des nouveau-nés dans un service de néonatalogie spécifique et comparaison entre les 3 périodes (n=25)

P<0.04

	2000-2003 (n=10)	2004-2006 (n=7)	2007-2010 (n=8)
Prématurité	7	3	5
RCIU	1	0	0
Symptômes sans cause(s) apparente(s)	2	1	0
Toxicité suspectée aux antirétroviraux	0	1 (décompensation)	3
Autres		2 (mère au stade SIDA et un syndrome polymalformatif)	0

Les enfants présentant des signes potentiels de toxicité des antirétroviraux ont été suspectés par l'état clinique à la naissance :

- 1 enfant est né en état de mort apparente
- 2 enfants ont présenté une détresse respiratoire néonatale
- 1 enfant a décompensé dans les minutes qui ont suivi sa naissance

On constate que 3 de ces enfants sont nés sur la période 2007-2010 correspondant à l'utilisation de plus en plus large des antirétroviraux chez la mère. Cependant dans aucun de ces 4 cas la preuve de la toxicité des antirétroviraux n'a pu être apportée.

Tableau 28 : Comparaison de la couleur du liquide amniotique entre les 3 périodes (n=153)

P= 0,13

	2000-2003 (n=43)	2004-2006 (n=44)	2007-2010 (n=66)
Clair	38 (89%)	30 (68%)	49 (74%)
Teinté sans particule	3 (7%)	7 (16%)	10 (15%)
Teinté avec particules	1 (2%)	3 (7%)	3 (5%)
Inconnu	1 (2%)	4 (9%)	4 (6%)

Les 4 nouveau-nés présentant des signes de toxicité suspectés d'être liés aux antirétroviraux, avaient un liquide amniotique teinté (avec ou sans particules) à la naissance.

Tableau 29 : Comparaison de l'état du nouveau-né à la naissance entre les 3 périodes (n=153)

	2000-2003 (n=43)	2004-2006 (n=44)	2007-2010 (n=66)	p
Moyenne du poids de naissance (g)	2758 +/- 602	3993 +/- 668	2987 +/- 633	0.8
Moyenne de l'apgar à une minute de vie	9.3 +/- 2	9.3 +/- 2	9.3 +/- 2	0.66
Moyenne de l'apgar à 5 minutes de vie	9.7 +/- 1.4	9.6 +/- 1.4	9.7 +/- 1.2	0.4
pHa>7.20 (n=57)	57% (8/14)	43% (3/7)	75% (27/36)	
pHv>7.20 (n=42)	100% (1/1)	0% (0/1)	77.5% (31/40)	
LG positif (si fait) (n=47)	27% (3/11)	47% (7/15)	24% (5/21)	0.6

Les indications de pH ont varié selon les périodes. En particulier dans les 2 premières périodes, la pratique du pH était réservée aux cas les plus graves d'altération du rythme cardiaque fœtal pendant l'accouchement ou de l'état de l'enfant à la naissance.

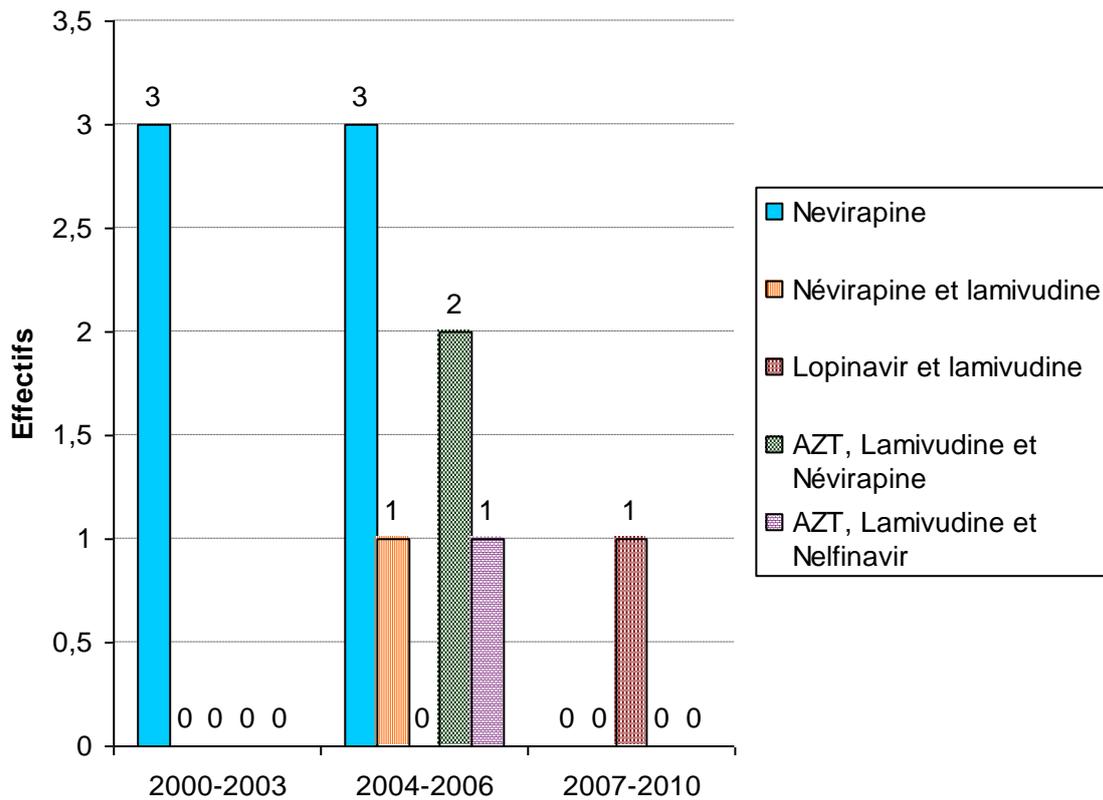
2.3.5.2. Les traitements

Tableau 30 : Comparaison de la prise en charge des nouveau-nés pour leur traitement antirétroviral entre les 3 périodes (n=153)

	2000-2003 (n=43)	2004-2006 (n=44)	2007-2010 (n=66)	p
AZT monothérapie	34 (79%)	31 (70%)	61 (92%)	<0.04
Traitement renforcé	3 (7%)	7 (16%)	1 (1.5%)	<0.17
Arrêt du traitement	1 (2%)	0	0	<0.17
Traitement non renseigné	6 (14%)	3 (7%)	4 (6%)	<0.17

Le traitement antirétroviral AZT suspension en monothérapie est souvent prescrit. Les traitements inconnus correspondent surtout à des enfants qui ont été transférés en unité de soins spécialisés et dont les prescriptions sont faites ultérieurement (non reportées dans le dossier obstétrical). Le traitement renforcé atteint un taux de 16% durant la 2^{ème} période. Il s'agit de l'ensemble des enfants hospitalisés en réanimation pour cette indication. Un seul enfant né en 2001, a eu un arrêt de son traitement suite à une pneumopathie interstitielle. Il y avait un retard de croissance, diagnostiqué pendant la grossesse.

Figure 18 : Comparaison du traitement renforcé entre les différentes périodes (n=11)
p=NC

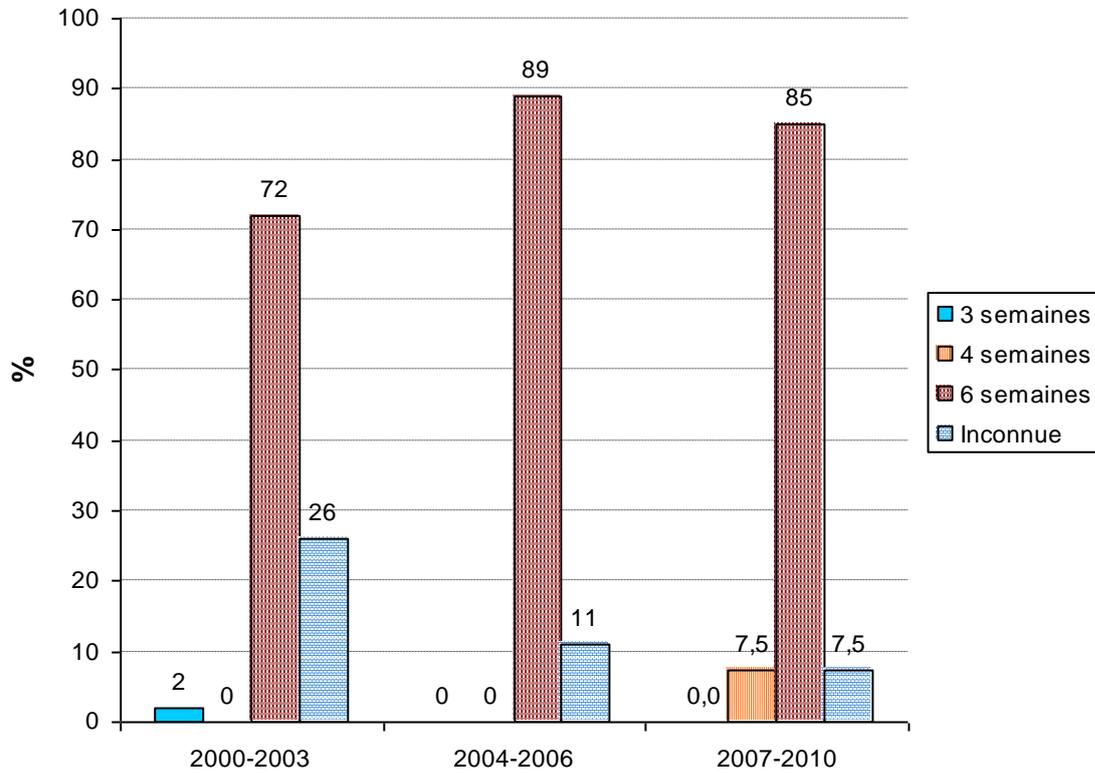


La névirapine n'a plus été utilisée sur la période de 2007-2010, car elle était susceptible d'entraîner un taux de résistance élevée si elle n'est pas incluse dans une véritable trithérapie. Cependant le lopinavir peut entraîner une intolérance voir une toxicité cardiaque, notamment chez les prématurés. Les dernières recommandations (2010, [3]) concernant le renforcement du traitement prophylactique préconisent l'utilisation de la névirapine (associée à AZT et la lamivudine) chez le prématuré de moins de 35 SA (à risque élevé de transmission) et laisse le choix entre névirapine ou lopinavir chez le nouveau-né à terme.

Figure 19: Comparaison de la durée du traitement entre les 3 périodes (n=153)

P<0.13

Notre population totale est de 80 nouveau-nés pour cette figure car certains enfants ont été transférés en unité de soins spécialisés et dont les prescriptions sont faites ultérieurement (non reportées dans le dossier obstétrical).



Concernant les 2% de la durée de traitement de 3 semaines, ils correspondent à l'enfant né en 2001 ayant fait une pneumopathie interstitielle. La durée du traitement est le plus souvent de 6 semaines. Depuis les recommandations de 2010, la durée de traitement a été raccourcie à 4 semaines.

Tableau 31 : Comparaison du taux de transmission materno-fœtale entre les 3 périodes (n=157)

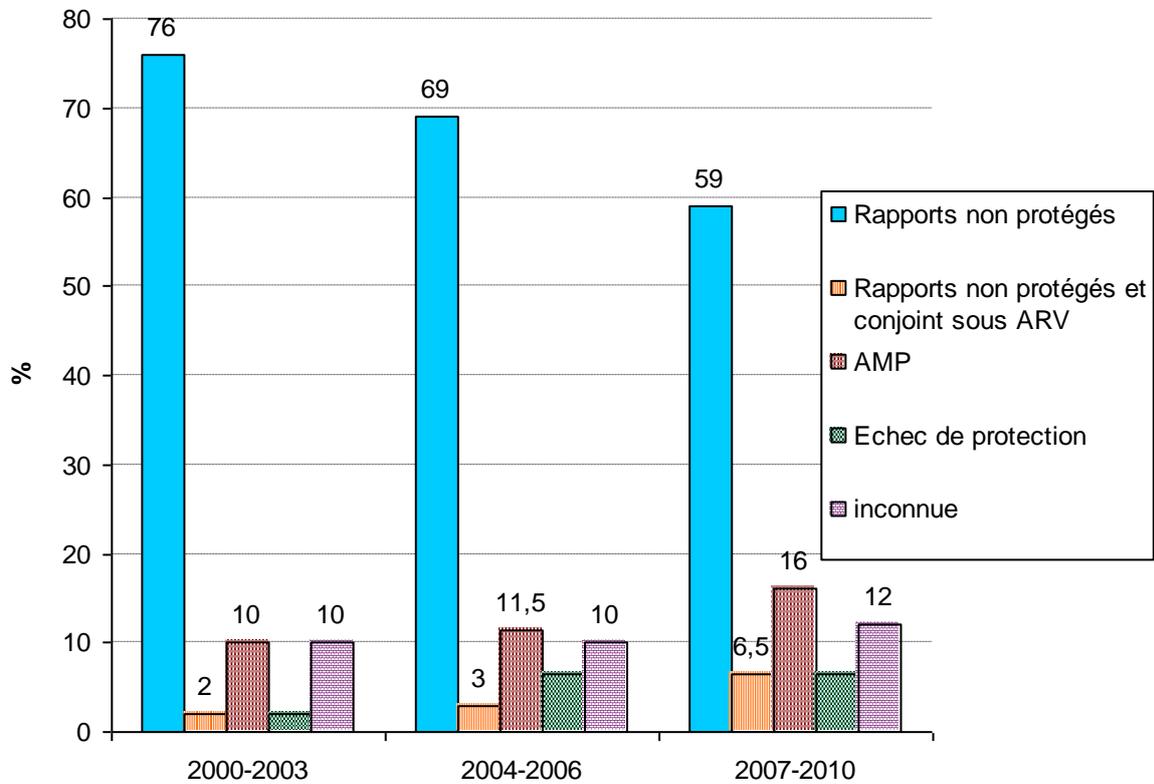
Pour ce tableau, notre population totale est de 157 nouveau-nés car nous avons le statut sérologique des 4 jumeaux et l'enfant dont la mère avait un sarcome de kaposi reste de statut inconnu.

	2000-2003 (n=45)	2004-2006 (n=45)	2007-2010 (n=67)	p
Nouveau-nés séropositifs	3 (6.7%)	1 (2.2%)	0	0.03

Le taux d'enfants atteints est de plus de 6% entre 2000 et 2003. A partir de 2007 notre étude ne retrouve aucun enfant contaminé.

2.3.6. Procréation

Figure 20 : Comparaison des différents modes de procréations entre les 3 périodes (n=187)
P<0.05



La fréquence des rapports non protégés demeure assez élevée (76% à 59%) au fil des ans. Le recours à l'aide médicale à la procréation (qui comprend ici la technique d'auto-insémination) n'a que légèrement augmenté (10% entre 2000 et 2003 à 16% depuis 2007) malgré les nouvelles recommandations facilitant l'accès des couples à ces techniques.

3. DISCUSSION

3.1. Points forts de l'étude

Etude rétrospective sur 11, de 2000 à 2010, incluant 116 patientes, 187 grossesses et 157 nouveau-nés au CHU de Nantes.

3.2. Les biais

Dans notre étude, nous avons principalement des biais dans le recueil de données, des biais de sélection.

Dans notre population, le taux de découverte de la séropositivité au cours de la grossesse diminue. Néanmoins, nous pouvons le considérer biaisé car les femmes ayant découvert leur séropositivité au début de leur 1^{ère} grossesse ont, pour certaines d'entre-elles, accouché au CHU de Nantes pour leur(s) grossesse(s) suivante(s).

De plus, la connaissance du statut sérologique du conjoint n'a pas toujours été notée dans le dossier. Le taux « d'inconnu » n'est pas représentatif. Ce résultat entraîne un autre biais. En effet, pour la procréation, le statut du conjoint était peut être connu de la femme mais elle n'en a peut être pas fait part au praticien ou celui-ci peut aussi ne pas l'avoir retranscrit dans le compte rendu de sa consultation.

Concernant les taux de CD4 ou de charge virale, lorsque la séropositivité était découverte tardivement ou lorsque la grossesse n'était pas suivie, il nous manque ces données.

La durée de l'accouchement est une valeur certainement biaisée car dans les dossiers, la durée est souvent raccourcie à la présence de la femme dans la salle d'accouchement.

Par ailleurs, les enfants hospitalisés dans des services spécialisés ont eu un suivi particulier. Notamment leur traitement antirétroviral n'a pas toujours été reporté sur le dossier obstétrical, de même que des signes éventuels de toxicité. Les signes de toxicité et l'arrêt du traitement sont alors des chiffres biaisés d'autant que même en dehors d'une hospitalisation le suivi pédiatrique n'est pas systématiquement reporté en totalité dans le dossier obstétrical. On ne peut pas toujours savoir si durant la durée de son traitement le nouveau-né a eu des signes de toxicité particuliers.

De surcroît, les pH artériels et veineux ont peu été retrouvés dans le dossier. Les valeurs recueillies ne sont pas assez importantes pour permettre une réelle étude de ces deux données.

Pour la vaccination anti-hépatite B effectuée en prophylaxie lorsque la mère est co-infectée par le virus, c'est là encore une information qui n'est pas toujours reportée dans le dossier de soin.

Cependant, dans notre étude, il n'y a pas de biais de mesure ni de confusion.

3.3. Données générales

Notre recherche met en évidence une population de plus en plus âgée, ce qui peut être corrélé avec les chiffres de la population générale où les femmes commencent leur maternité à un âge plus avancé [42].

Aussi le taux de découverte de la séropositivité pendant la grossesse diminue. Il met en exergue un meilleur dépistage de la population notamment lors de la 1^{ère} grossesse. Cela va permettre à l'équipe médicale une meilleure prise en charge pour les grossesses ultérieures. Ce résultat peut s'expliquer peut être par le fait que

cette équipe médicale est de plus en plus soucieuse du risque des infections sexuellement transmissibles, mais aussi grâce à un accès au dépistage plus facilité.

Concernant la co-infection au VHB, elle atteint un taux de 26%. Ce résultat peut nous permettre d'associer certaines patientes séropositives à une population à risque. Une prise de risque qui est principalement sexuelle car le VHB se transmet majoritairement de cette manière. Alors que la co-infection au VHC ne concerne que 3,2% des femmes de l'étude. Ce virus, se transmet surtout chez les usagers de drogues intraveineuses. Notre population ne semblerait pas concernée par cette prise de risque.

Quant au taux d'inconnus sur le statut VIH du conjoint, il est de 29% sur la totalité de notre population. Il est difficile pour le soignant de recueillir cette information, ou même de faire une proposition de test de dépistage. De plus dans certaines cultures africaines, le statut séropositif d'un homme peut être encore moins accepté que pour celui de la femme. Pourtant cette information est pour nous soignants très importante car elle nous permettrait de faire une prévention sur les risques au moment des rapports sexuels.. Le pourcentage de couples sérodiscordants est lui aussi élevé (44% d'hommes séronégatifs). Ce chiffre met en évidence la possibilité d'avoir une vie de couple même lorsque l'un des deux est atteint du VIH, et aussi que la contamination du conjoint est souvent évitée.

3.4. Les traitements

Nos résultats nous montrent que les femmes sont significativement de plus en plus souvent traitées avant leur grossesse. Ce résultat est corrélé au fait que de plus en plus de femmes connaissent leur séropositivité avant de débiter une grossesse. Il est important alors, lors de l'instauration d'un traitement, que le praticien prenne en compte l'âge de la patiente et son éventuel désir d'enfant. Il faut éviter la prescription de traitements contre-indiqués lors d'une grossesse. En effet, si la grossesse n'est pas connue suffisamment tôt, le risque tératogène est présent s'il n'y a pas eu de modification du traitement. De surcroit la grossesse entraîne aussi une modification plus importante du traitement. Bien que l'on accepte, dans le cadre de la grossesse, des modifications de traitements qui s'avéraient nécessaires, il est toujours préférable d'anticiper celles-ci avant le début d'une grossesse pour éviter des toxicités potentielles et évaluer l'efficacité du traitement avant de débiter une grossesse. Cependant ces changements médicamenteux n'augmentent pas le risque de développer des résistances. Malgré ces recommandations, dans notre étude, les modifications du traitement en cours de grossesse augmentent avec les années. Par ailleurs, parce qu'il est difficile pour la patiente de présager de son désir d'enfant, peut être serait-il préférable de prescrire un traitement non tératogène chez toute femme en âge de procréer. Dans notre étude les modifications concernent évidemment l'éfavirenz, qui fut davantage prescrit chez des femmes entre 2007 à 2010, sans doute sans tenir compte d'un désir de grossesse et sans peut-être avoir été suffisamment informatifs auprès des patientes sur le risque tératogène

Dans notre étude 6 femmes ont développé des résistances à certains antirétroviraux. La plus part d'entre elles pour la névirapine. C'est un des antirétroviraux le plus à risque de résistances. Dès 2005, une étude a permis de mettre en avant cette information [24].

Mais ce qui augmente d'autant plus, ce sont les effets indésirables. Cette augmentation peut être due à l'instauration d'une trithérapie. Néanmoins, il convient de modérer nos résultats, car ces effets secondaires n'ont

nécessité la modification de leur traitement que pour 3 femmes. Dans notre étude, une femme a fait une cytolyse hépatique majeure.

Les femmes qui n'ont pas reçu de traitement pendant leur grossesse (22 grossesses au total) ont eu une grossesse qui a majoritairement abouti à des fausses couches, interruption volontaire de grossesse, ou accouchements prématurés. Ce n'est donc pas dû à un défaut de prise en charge. Par exemple, en 2002 une femme a accouché à 31SA (suite à une rupture prématurée des membranes sur récurrence herpétique) à une période où on n'instaurait le traitement prophylactique par AZT qu'au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse. Cependant les situations où la prophylaxie devait être renforcée avaient déjà été mises précisées dans les recommandations de 1999 et comprenaient les situations à risque d'accouchement prématuré (ici il y avait un réel risque puisqu'elle a fait une récurrence herpétique). On s'aperçoit donc que de 2000 à 2003, la prophylaxie par antirétroviraux était encore limitée dans sa durée. Les praticiens ne souhaitaient pas instaurer l'AZT trop tôt. Dans ce cas ci, le médecin était conscient du risque d'accouchement prématuré mais en instaurant un traitement plus tôt il voyait aussi le risque de toxicité pour l'enfant qui pouvait de plus se surajouter aux risques de la prématurité. Aujourd'hui pourtant, au moindre facteur de risque d'accouchement prématuré, les praticiens n'hésitent pas à instaurer plus précocement le traitement prophylactique de la transmission materno-fœtale.

3.5. La grossesse

3.5.1. Taux de CD4 supérieur à 350 mm3 et charge virale indétectable

Les taux de CD4 étudiés aux différentes périodes (soit à 28SA ou au début du traitement si la patiente n'était pas traitée avant la grossesse, puis à 36SA ou après la naissance), nous ne mettons pas en évidence une différence significative. Malgré cette absence de significativité, il y a de plus en plus de femmes qui ont un taux de CD4 supérieurs à 350/mm3. Le 1^{er} taux étudié à 28SA, (si le traitement avait débuté avant la grossesse, ou au début du traitement pendant la grossesse), augmente. Ce résultat est corrélé au fait que les femmes sont de plus en plus souvent traitées avant leur grossesse. Elles atteignent plus rapidement un taux de CD4 élevé. De plus, les traitements instaurés en première intention chez les personnes séropositives sont des trithérapies à partir de 2007. Nous avons donc un traitement de plus en plus puissant sur une population de plus en plus importante de femmes en âge de procréer. C'est ce traitement qui nous permet d'atteindre un taux de CD4 de plus en plus élevé. Un taux de CD4 supérieur à 200/mm3 chez la mère étant un facteur important de la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

La charge virale évolue de manière significative sur nos 3 périodes et pour les 3 taux étudiés. Elle est de plus en plus indétectable chez la majorité des femmes. C'est sur l'obtention d'une charge virale indétectable qu'est basée la décision pluridisciplinaire de permettre à la femme un accouchement voie basse dans de bonnes conditions de sécurité pour éviter une transmission materno-fœtale du VIH. Mais, aujourd'hui l'objectif pour les praticiens, est aussi d'obtenir et maintenir charge virale indétectable dès le début du 3^{ème} trimestre de grossesse, voir dès le début de celle-ci. En effet les dernières données montrent l'absence de transmission materno-fœtale du VIH lorsque les femmes ont eu une charge virale indétectable tout au long de la grossesse, et pas seulement au 3^{ème} trimestre. Par ailleurs la possibilité d'un allaitement pourrait sans doute être envisagée chez les mères traitées avec maintien d'une charge virale indétectable. Des études sont réalisées où des femmes africaines

séropositives en fonction des ressources du pays où elles habitent sous antirétroviraux administrés à la mère et/ou à l'enfant tout au long de l'allaitement [43], [44].

3.5.2. Les complications obstétricales et fœtales

✓ Les complications obstétricales

Le diabète gestationnel est le plus présent. Dans plusieurs études, on tend à affirmer que la prise d'inhibiteur de protéase aurait comme conséquence néfaste d'augmenter les diabètes gestationnels [32]. Dans notre étude, sur les 16 patientes ayant présenté un diabète gestationnel, 10 d'entre elles recevaient un inhibiteur de la protéase.

Les menaces d'accouchement prématuré n'augmentent pas significativement au cours des 3 périodes observées. Elles n'ont pas toujours été maîtrisées. Seulement 3 femmes sur 13 ayant finalement accouché à terme. Cependant, la prématurité qui serait plus importante chez les femmes séropositives et/ou sous traitement antirétroviral, est un sujet assez controversé. Dans diverses études la prématurité est augmentée par la prise de certains antirétroviraux tandis que dans d'autres études ils n'y pas de différences significatives retrouvées [45]. Une étude a même démontré qu'il n'y avait pas de relation entre prématurité et exposition au lopinavir/r [46].

Dans notre recherche, le terme moyen d'accouchement augmente passant de 36SA de 2000 à 2003 à 38SA des 2004.

✓ Les complications fœtales

C'est également sur les complications foetales que beaucoup d'articles ont ouvert la discussion. En effet, les retards de croissance in-utéro pourraient être un des effets indésirables liés à la prise d'antirétroviraux [47]. Dans notre étude, 3 enfants ont présentés un retard de croissance. L'étiologie n'a pas été retrouvée pour deux d'entre eux. La mère du 3^{ème} enfant a fait une pré-eclampsie ce qui explique l'étiologie du retard de croissance.

3.6. L'accouchement

3.6.1. Traitements pendant l'accouchement

Le traitement par AZT IV per-partum augmente avec le temps : 89% sur la période 2004-2006, 95.5% sur la période 2007-2010. L'association de la névirapine aux antirétroviraux n'a pas montré d'intérêt chez les femmes traitées efficacement. Dès 2002, la névirapine n'est préconisée qu'en cas de renforcement du traitement [14]. Dans notre étude, les femmes mises sous névirapine l'ont effectivement recue pour cette indication et non de manière systématique.

Aujourd'hui la perfusion d'AZT pendant le travail est remise en cause. En effet, l'intérêt de l'AZT IV per-partum chez une femme ayant une charge virale indétectable en fin de grossesse et à l'issue n'a pas été démontrée et le praticien a le souci d'éviter le risque de toxicité potentielle pour le nouveau-né. Ceci est illustré dans notre étude par une patiente ayant eu deux enfants qui ont présenté des signes de toxicité mitochondriale à la naissance avec des détresses respiratoire importantes. Pour sa 3^{ème} grossesse il fut décidé de ne pas donner d'AZT pendant le travail. Le nouveau-né, non infecté, n'a pas présenté de signe de toxicité à la naissance. Mais il reste indispensable d'avoir une charge virale indétectable en fin de grossesse, et au mieux tout au long de la grossesse, pour pouvoir surseoir à cette perfusion d'AZT.

3.6.2. L'accouchement voie basse versus césarienne

✓ *L'accouchement voie basse*

Les accouchements voie basse n'ont pas excédé une certaine durée (5 à 6h) ce qui est un facteur favorable pour diminuer le risque de transmission materno-fœtale, plus particulièrement, la durée de l'ouverture de la poche des eaux est rarement supérieure à 12h ce qui limite le risque infectieux. Chez les femmes sous zidovudine seul au cours de la grossesse (avant la prescription systématique d'une trithérapie efficace chez les femmes enceintes) on considèrerait qu'une durée d'ouverture de l'œuf supérieure à 4h constituait un facteur de risque important de transmission materno-fœtale du VIH.

✓ *Césarienne programmée*

L'accouchement voie basse a donc beaucoup augmenté ces dernières années, conformément aux recommandations. Les résultats de notre étude sont en accord avec celles réalisées dans différents pays d'Europe [36].

Le taux de césarienne devient minoritaire de 2007 à 2010. Durant ces années, l'indication de césarienne programmée pour la prévention de la transmission materno-fœtale ne prédomine plus car les études ont montré l'absence de bénéfice supplémentaire en terme de prévention de la transmission materno-fœtale du VIH à réaliser une césarienne prophylactique versus un accouchement voie basse chez une femme traitée et avec une charge virale indétectable à 36SA. C'est en premier lieu pour cause fœtale. Puis vient en 2^{ème} position l'indication itérative, pour les femmes ayant un utérus bi-cicatriciel. En effet, des femmes ayant déjà eu des enfants avant 2004, lorsque la césarienne était systématique, vont voir leur avenir obstétrical plus compromis avec leur utérus cicatriciel. Aujourd'hui, cette catégorie de femmes, va tendre à disparaître, et peut être pouvons nous espérer un taux de césarienne de plus en plus bas. Nous pouvons aussi considérer qu'une séropositivité maternelle reste un argument de plus pour réaliser une césarienne lorsque celle-ci n'en a pas d'indication franche (obstétricale, fœtale ou mixte) et est plutôt praticien dépendante.

3.7. Les nouveau-nés

3.7.1. Prise en charge et état de l'enfant à la naissance

Dans notre étude nous avons peu d'enfants (4) ayant présentés des signes de toxicité suite à l'administration d'antirétroviraux, chez la mère, en per-partum et en post-natal. C'est un élément favorable pour la continuité de la prise en charge maternelle et aussi néonatale. Malgré nos résultats faibles concernant la toxicité des antirétroviraux, beaucoup d'articles démontrent qu'une réelle toxicité mitochondriale est présente pour l'enfant [19], [34]. Plusieurs antirétroviraux ont d'ailleurs démontré une toxicité mitochondriale avérée : la zidovudine [20] surtout si elle est associée à la lamivudine [33]. Notre étude se limite malheureusement aux premiers jours de vie de l'enfant, lorsqu'il est à la maternité. Il serait intéressant pourtant de connaître leur état de santé sur plusieurs années. On peut se demander si ces antirétroviraux n'altèrent pas leur système immunitaire en plus de cette toxicité mitochondriale. Cependant, une étude prospective de façon rassurante met en évidence que leur état de santé ne semble pas atteint [16].

La prématurité, notamment la grande prématurité (<33 SA) est rare, et il n'y a eu que 3 nouveau-nés hypotrophes.

Les liquides gastriques sont très rarement positifs de 2007 à 2010. Cependant le taux de liquide gastrique positif est au dessus de 47% de 2004 à 2006. Ce résultat n'est pas associé avec des durées de l'ouverture de la poche des eaux de plus de 12h. Nous n'avons pas retrouvé l'étiologie de ces liquides gastriques positifs.

3.7.2. Les traitements

La durée du traitement est classiquement de 6 semaines. Toutefois, dans les nouvelles recommandations de 2010, il est proposé et validé de l'abaisser à 4 semaines, pour limiter l'exposition de l'enfant à la zidovudine. Dans nos résultats, nous avons donc quelques nouveau-nés qui commencent un traitement pour une durée de 4 semaines seulement. Une étude prospective de 1999 à 2008, publiée en 2011 affirme aussi l'efficacité d'un traitement d'une durée de 1 mois avec un taux de transmission de 1.09% pour 957 enfants traités pendant 4 semaines [47].

3.7.3. Taux de Transmission materno-foetale

Le taux de transmission materno-fœtale est nettement diminué puisqu'il devient nul pour la dernière période. Ces résultats nous montrent que les modifications de prise en charge on permit de réduire le risque de transmission materno-foetale. Il reste à un taux faible, au niveau national, tout en permettant une grossesse « plus physiologique » pour ces femmes. En effet en 2008, l'étude périnatale française enregistrait un taux de transmission materno-fœtale de 1.3%. Leurs conclusions renforçaient les recommandations : une charge virale indétectable et un traitement antirétroviral instauré plus tôt au cours de la grossesse sont les meilleurs garants de la prévention de la transmission materno-fœtal [35].

3.8. Procréation

3.8.1. Rapports non protégés

Il est évident que le taux de rapports non-protégés ayant permis une grossesse est assez important, d'autant plus qu'il a peu diminué sur ces dernières années. Les patientes connaissent souvent le statut séropositif de leur partenaire. A peine 1% ne le connaissent pas. Néanmoins dans plus de 5% des cas, le conjoint ne connaît pas la séropositivité de la femme. Il est parfois difficile pour elles d'aborder le sujet lors du début de la relation (si la séropositivité est connue d'avant). Puis nous pouvons penser qu'il est délicat, embarrassant, de revenir sur le sujet lorsque le couple décide d'avoir un enfant. De plus le statut du conjoint est souvent une information difficile à obtenir pour le praticien. En effet des femmes peuvent être séparées de ce dernier. D'autres femmes peuvent avoir un conjoint vivant en Afrique, et sont venues en France pour faire suivre leur grossesse.

3.8.1. Aide médicale à la procréation [48], [49], [50], [51], [52], [53]

Dans notre étude, seuls trois couples ont eu recours à une fécondation in-vitro. Deux couples présentant une infertilité mixte et l'autre couple une infertilité féminine. L'auto insémination est considérée comme une méthode d'aide médicale à la procréation tout en respectant l'intimité des couples pour la réalisation de cet acte. 21 couples ont eux recours à cette méthode. Peu de couples dans nos recherches étaient donc concernés par

l'aide médicale à la procréation. Pourtant, cette technique est de plus en plus accessible et a connu un essor remarquable ces dernières années, avec encore aujourd'hui de nouvelles propositions. C'est pour comprendre et appréhender les différentes réflexions, et méthodes qui se posent aux différents praticiens lors de cette prise en charge que j'ai effectué un stage dans un de ces services. Mon stage a duré trois semaines dans le service de d'aide médicale à la procréation de Rennes. Ce service est l'un des quelques centres en France qui prend en charge les patients à risque viral. Il est aussi regroupé avec le CECOS (Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme). Le travail en collégialité avec les 2 services est primordial pour une prise en charge optimale des patients.

Au tout début de la prise en charge, la question essentielle qui « freinait » certains médecins à autoriser cette aide médicale à la procréation dans un contexte de séropositivité maternelle était principalement basée sur le fait qu'il leur était difficile « d'aider » ces femmes à être enceintes alors qu'il y avait par la suite le risque de transmission materno-foetale. Puis, ce risque s'est vu presque contrôlé pour ne pas dire maîtrisé. La possibilité d'aider les couples à procréer soit lorsqu'il y a une infertilité associée soit seulement pour éviter de transmettre le virus à l'un des 2 partenaires séronégatif est devenue légitime. Pourtant aujourd'hui encore des questions demeurent dans cette prise en charge. Lors de mon stage, je me suis aperçue que ce n'est pas seulement ce risque viral qui entre en jeu pour permettre l'accès à l'AMP. En effet, pour une partie non-négligeable des couples, il y a aussi une situation de précarité qui se pose, bien que nous ne puissions pas généraliser. Il apparaît plus souvent un contexte social difficile chez ces couples la question délicate de permettre une grossesse si l'enfant risque d'être élevé dans une situation de réelle précarité.

Au CHU de Rennes, c'est en 2003 que la prise en charge pour les personnes à risque viral fut ouverte. Un an après la mise en place du service, 52 couples consultaient dont 39 étaient concernés par l'infection VIH. Au total il y a eu 9 grossesses obtenues tout risque viral confondu. Les chiffres ont évolué de manière considérable en 6 ans. Sur l'année 2010, 88 couples ont été suivis en AMP pour un risque viral, 50 consultaient pour la 1^{ère} fois et 32 étaient des couples concernés par l'infection VIH. Au total il y a eu 30 grossesses tout risque viral confondu.

Les praticiens se disent ainsi plus à l'aise face à cette nouvelle prise en charge. C'est devenu dans « la norme » de permettre ces grossesses. Trois situations sont donc gérées. Celle où la femme est séropositive. Dans ce cas, depuis de nombreuses années, l'auto-insémination est pratiquée de manière courante. Lorsque l'homme est séropositif, le sperme est recueilli, lavé par méthode de centrifugation puis congelé. On réalisera alors soit une insémination intra-utérine soit une fécondation in-vitro complétée ou non d'une injection intracytoplasmique de spermatozoïdes. Ici encore, la méthode a pris place de manière classique dans le parcours de PMA.

La méthode des rapports non protégés ciblés au moment de l'ovulation si la charge virale plasmatique du conjoint infecté est indétectable n'est toujours pas préconisée, tout du moins à Rennes.

La 3^{ème} situation concerne les couples dont les 2 partenaires sont atteints par le VIH. Ces couples sont fréquemment contaminés par la même souche. C'est généralement l'un des 2 partenaires qui a contaminé l'autre durant un rapport. Dans ces circonstances, le praticien permet des rapports non protégés, puisqu'il n'existe pas de risque de contamination, sauf si éventuellement l'un des 2 partenaires a développé des résistances pour un traitement. Ces couples séroconcordants consultent en AMP le plus souvent après un échec de procréation naturelle et donc uniquement pour une question d'infertilité.

Aussi, si la PMA accueille de plus en plus de couples chaque année, ce n'est non seulement parce que l'accès en a été facilité, mais aussi parce que les couples voient leur espérance de vie s'allonger, avec un avenir plus confortable. Il y a 20 ans à peine, l'infection au VIH était synonyme de mort. Aujourd'hui, avec les trithérapies, le confort de vie est tout à fait tolérable. Les couples concernés par cette infection arrivent à avoir un projet d'enfant plus facilement, et même de plusieurs enfants. De nombreuses associations permettent à ces couples d'être plus écoutés et mieux informés sur les différents modes de procréation. Notamment le *Comité des familles* (créé depuis 2006) a édité une brochure avec des témoignages de couples séropositifs ayant eus un enfant. Pour ces couples, faire la démarche d'une demande d'AMP lorsqu'ils n'ont d'autre motif que celui du VIH est aussi pour eux une manière d'accepter leur infection où celle du/de la partenaire.

Il est donc de notre devoir en tant que professionnels de la santé de soulever ce tabou qu'est le VIH. Certes, dans certains cas la séropositivité est consécutive à des situations où la sexualité était dite à risque (partenaires multiples). Cependant, il faut rappeler à ces couples que nous ne sommes pas là pour les juger mais pour les aider. Leur expliquer que le secret face au partenaire n'est pas tenable. Leur démontrer que leur avenir n'est pas arrêté. Qu'aujourd'hui, les personnes séropositives ont une vie « normale » pendant plusieurs années. Et qu'également, la sexualité, très souvent perturbée face à cette séropositivité, va pouvoir s'améliorer et permettre plus de « liberté » pour ces couples stables et sérodiscordants.

En effet, un article publié en mars 2011, par L.Mandelbrot, *Désir d'enfant et VIH : le préservatif est-il dépassé ?* [54] Soulève deux questions de plus en plus récurrentes :

1. Peut-on se passer d'AMP dans un couple sérodifférent qui veut avoir un enfant ?
2. Peut-on se passer de façon générale du préservatif dans un couple dont l'un ou les deux membres sont séropositifs au VIH ?

Si les auteurs s'autorisent à soulever ces 2 questions provocantes c'est grâce aux progrès des trithérapies qui permettent d'atteindre et maintenir une charge virale plasmatique indétectable au long cours y compris dans les sécrétions génitales, sperme et sécrétions vaginales. Le risque de transmission par voie sexuelle peut alors être très atténué, voir quasi nul dans différentes études, sous certaines conditions, notamment d'adhérence sans faille au traitement antirétroviral et en l'absence d'autres infections sexuellement transmissibles associées.

CONCLUSION

Il apparaît donc une évolution majeure dans la prise en charge des femmes enceintes séropositives. Rappelons-nous qu'en 1995 la majorité des soignants contre-indiquaient la grossesse chez les femmes infectées par le VIH. Aujourd'hui, non seulement la grossesse est tout à fait possible pour ces femmes mais aussi leur enfant n'est pas condamné à être infecté par ce virus. Si le taux de transmission materno-fœtale ne dépasse pas plus de 2% au niveau national c'est notamment grâce à une utilisation plus répandue des antirétroviraux, malgré un scepticisme pour certains praticiens ; en effet leur utilisation de plus en plus large pendant la grossesse comporte un risque de développer des résistances pour la mère et un risque d'une toxicité néonatale.

Et pourtant, notre étude montre qu'avec un traitement instauré plus tôt dans la grossesse on obtient plus rapidement une charge virale indétectable. Le taux de CD4, quant à lui, doit être le plus élevé possible. Grâce à ces deux critères, les femmes peuvent accoucher par voie basse (sauf si elles ont une contre-indication autre que le VIH). A partir de 2007, les accouchements par les voies naturelles sont plus nombreux que par césariennes. Les femmes ont donc un avenir obstétrical beaucoup plus favorable, permettant d'envisager plusieurs grossesses.

Quant à nos conclusions sur les différents modes de procréation elles sont loin des résultats attendus. En effet, les recommandations proposent différents moyens pour ces couples sérodifférents d'obtenir une grossesse, tout en évitant la contamination du partenaire séronégatif. Pourtant, dans notre étude, la procréation naturelle est très majoritairement présente. Les couples qui connaissent leur statut ne semblent pas concernés par une prévention. Peut être est-ce dû à un manque d'information, ou peut être parce que le praticien, dans certains cas, ne voit la femme qu'une fois enceinte. Il prend donc en charge la grossesse actuelle mais la prévention sur le mode de procréation est difficile à amorcer.

Les soignants ont donc un rôle important afin d'expliquer que certes une grossesse est tout à fait possible chez des couples concernés par l'infection du VIH, mais qu'il faut cependant accepter un mode de procréation plus adapté. Ces mêmes soignants qui travaillent avec ces femmes enceintes ont aussi un rôle d'accompagnement. Les femmes découvrant leur séropositivité en début de grossesse sont souvent en situation de détresse psychologique intense. Les soignants doivent alors faire preuve d'écoute, et de soutien. Le suivi de ces grossesses est donc important tant sur le plan médical que psychologique.

ANNEXES

Annexe 1

Tableau 2 : Résumé des données disponibles pour l'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse
Rapport Yeni 2010 [3]

ARV	Problèmes grossesse	Rationnel pour utilisation	Commentaires
INTI			
Zidovudine AZT	Toxicité mitochondriale pour le nouveau-né Toxicité hématologique (mère et enfant)	ARV de référence depuis 1994	Reste la base de la prévention malgré les toxicités
Lamivudine 3TC	Toxicité mitochondriale pour le nouveau-né	Largement utilisé et étudié depuis 1997, utilisé dans les trithérapies, bithérapie TMF 1%	Associé à la zidovudine pour trithérapie
IP			
Lopinavir/r	Sous-dosage possible (3 ^{ème} trimestre) Problèmes de tolérance digestive possibles	IP le plus utilisé et le plus étudié avec données efficacité et tolérance Essai français en cours en monothérapie pour prévention TMF	Largement validé en trithérapie, posant peu de problèmes
Saquinavir/r		Bonne tolérance, PK peu modifié pendant la grossesse	Peu utilisé

Alternative

ARV	Problèmes grossesse	Rationnel pour utilisation	Commentaires
INTI			
Abacavir ABC	Peu d'études spécifiques pendant la grossesse Nécessité typage HLA 5701 (5% hypersensibilité à initiation)	Intérêt si contre-indication ou résistance zidovudine Toxicité mitochondriale moindre que zidovudine	
Ténofovir TDF	Tubulopathie, déminéralisation os enfant ?	Toxicité mitochondriale moindre que zidovudine Bonne tolérance chez	Nécessité de recherches avec suivi des enfants exposés

	Moyens de suivi des toxicités pour l'enfant inconnus	adulte	
Emtricitabine FTC		Equivalent à 3TC	
Didanosine ddI	Toxicité mitochondriale, acidose lactique, quelques cas de tumeurs cérébrales chez les enfants exposés	Etude phase II et de cohortes assez nombreuses	
Stavudine d4T	Toxicité mitochondriale connue hors grossesse, potentiellement délétère pour le fœtus. Acidose lactique	Etude phase II et de cohortes assez nombreuses.	Ne doit plus être utilisé
IP			
Indinavir/r	Sous-dosages possibles (3 ^{ème} trimestre)	ARV ancien disposant de données de séries et de cohortes.	
Atazanavir/r	Hyperbilirubinémie chez le fœtus et le nouveau-né.	Tolérance maternelle généralement bonne. PK peu modifié par la grossesse si potentialisé par le ritonavir.	De plus en plus utilisé. Prévoir de potentialiser par le ritonavir pour éviter les sous-dosages pendant la grossesse.
Fosamprénavir/r		Quelques données de cohortes.	
Darunavir/r		Puissance d'action et tolérance hors grossesse, peu de données chez la femme enceinte.	Données de tolérance et toxicité pendant la grossesse à recueillir.
INNTI			
Névirapine	Toxidermies, insuffisance hépatique aigüe. Risque de résistance : problème diminué dans le cadre de la poursuite d'un traitement antirétroviral.	Utilisation large au plan mondial, nombreux essais thérapeutiques. Efficacité monodose : seule ou en association avec zidovudine (TMF 2%), pas de bénéfice surajouté à HAART. Efficacité et tolérance	Eviter l'initiation pendant la grossesse, poursuite de la névirapine possible si traitement en cours. Intérêt pour prophylaxie de « rattrapage ».

		égale ou supérieure pour trithérapie avec névirapine versus trithérapie avec IP.	
Inhibiteur de fusion			
Enfuvirtide T20	Voie injectable Problématique des virus multirésistants (risque d'inefficacité et de résistances au T20).	Absence de passage placentaire, donc pas de risque de toxicité chez le fœtus. Peu de toxicité pour la patiente. Action rapide	Intérêt en cas d'échappement viral, prise en charge tardive, problème d'observance

Non recommandés données insuffisantes

ARV	Problèmes grossesse	Rationnel pour utilisation	Commentaires
INTI			
AZT/ 3TC/ ABC (Trizivir)	Toxicité mitochondriale> mono ou bi-INTI Efficacité à une trithérapie avec un IP.	Facilité d'observance, bonne tolérance digestive	Simple, mais toxicités de classe cumulées
INNTI			
Efavirenz EFV	Tératogénicité animale Quelques cas de malformation chez l'humain mais incidence serait similaire aux autres ARV et population générale Attention aux risques neuropsychiatriques	Utilisation possible après l'organogénèse (12 SA) Pas de recul après l'organogénèse.	Seul ARV contre-indiqué formellement au 1 ^{er} trimestre

Annexe 2

Questionnaire

Initiales mère (3 premières lettres nom+2 premières lettres prénom) : - - - / - -

Année de l'accouchement :

Date de début de grossesse

GxPx

Grossesse Xfoetale : 1. Monofoetale 2. *gemellaire*

Age

Séropositivité connue avant la grossesse 1. OUI 2. *NON* 9. *Inconnu*

Si oui année de découverte :

Si oui précisez circonstances de découverte :

Séropositivité découverte pendant la grossesse 1. OUI 2. *NON* 9. *Inconnu*

Si oui, terme de découverte : 1. T1 2. T2 3. T3 4. *Au moment de l'accouchement*

Séropositivité découverte après la grossesse 1. OUI 2. *NON* 9. *Inconnu*

Si oui précisez circonstance de découverte :

Co-infection(s) VHB/VHC associée(s) 1. VHB 2. VHC 9. *Inconnu*

Conjoint séropositif 1. OUI 2. *NON* 9. *Inconnu*

Traitement débuté avant la grossesse 1. OUI 2. *NON* 9. *Inconnu*

Traitement débuté pendant la grossesse 1. OUI 2. *NON* 9. *Inconnu*

Si oui qu'elle était l'indication : 1. Maternelle 2. *PTME* 9. *Inconnu*

A quel terme :

Présence d'effets indésirables : 1. OUI 2. *NON* 9. *Inconnu*

Si oui, précisez :

Si absence tt maternel au cours de la grossesse, motif(s) : 1. Refus maternel 2. *Grossesse non-suivie*

3. *Statut VIH* 4. *Autre (précisez)* 9. *inconnu*

Modification du ttt pendant la grossesse : 1. OUI 2. *NON* 9. *Inconnu*

Si oui, pour quels motifs? 1. Toxicité 2. *Intolérance* 3. *Inefficacité* 4. *Autre* 9. *inconnu*

Arrêt du ttt pdt la grossesse : 1. OUI 2. *NON* 9. *Inconnu*

Si oui, pour quels motifs? 1. Toxicité 2. *Intolérance* 3. *Inefficacité* 4. *Autre*

ARV prescrits (noter les différentes lignes si modification au cours de la grossesse)

Complications obstétricales au cours de la grossesse : 1. OUI 2. *NON* 9. *Inconnu*

Si oui, précisez :

Taux de CD4 à l'initiation du traitement (si introduit au cours de la grossesse)

ou à 28SA si débuté avant la grossesse...../mm3

Taux de CD4 à 36SA...../mm3

CV à l'initiation du traitement ou à 28SA.....copies/mL

CV à 36SA.....copies/mL

Arrêt de la grossesse

Terme 1. T1 2. T2 3. T3 9. Inconnu

Motif 1. Fœtal 2. Maternel 3. Obstétrical 4. Autre

IMG

Terme 1. T1 2. T2 3. T3 9. Inconnu

Motif 1. Fœtal 2. Maternel 3. Obstétrical 4. Autre

Si cause fœtale, précisez :

Si césarienne

1. Programmée 2. En urgence

Si programmée : 1. Indication obstétricale (laquelle) 2. Indication pour PTMF 9. Inconnu

Si en urgence :

- quel était mode accouchement prévu : 1. Césarienne prophylactique (préciser indication) 2. AVB

Terme

ARV au cours de la césarienne 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si oui le(s)quel(s) :

Si non, pourquoi : 1. Refus maternel 2. Grossesse non-suivie 3. Statut VIH inconnu 4. Autre (précisez)

Si AVB

Terme

Durée du travail

Durée de l'ouverture de l'œuf 1. < 12h 2. >12h

Pose de pH ou d'électrodes au scalp 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Extraction instrumentale 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si oui : 1. Forceps 2. Ventouse 9. Inconnu

Accouchement sanglant 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Episiotomie/ déchirure 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

ARV au cours de l'accouchement 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si oui, le(s)quel(s) :

Si non, pourquoi : 1. Refus maternel 2. Grossesse non-suivie 3. Statut VIH inconnu 4. Autre (précisez)

Bilan immuno-virologique à l'issue

CD4...../mm3

CV.....copies/mL

Nouveau-né

Hospitalisé : 1. En SDC 2. En néonatalogie 3. En SI 4. En réanimation

Si autre que sdc, précisez l'indication :

Couleur LA 1. Clair 2. Teinté 3. Méconial 4. Sanglant 5. Autre (précisez)

Poids.....g

Apgar /10 à 1' /10 à 5'

PhAo 1. >7,20 2. 7,00-7,19 3. <6.99

PhVo 1. >7,20 2. 7,00-7,19 3. <6.99

LG 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si oui : 1. Positif 2. Négatif 9. Inconnu

Tt ARV prescrit 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Tt renforcé 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si oui, motif :

Durée du traitement 1. 4 semaines 2. 5 semaines 3. 6 semaines

4. Autre (précisez)

Arrêt prématuré du tt ou d'une partie du tt 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si oui, motifs :

Signes toxicité liés aux ARV 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si mère VHB+ , sérovaccination effectuée ? 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Statut sérologique 1. VHB nég. 3. VHB pos. 9. Inconnu

SI mère VHC+ ,statut sérologique 1. VHC nég. 3. VHC pos. 9. Inconnu

Décès avant 6mois 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si oui, cause :

Si non, statut VIH à M6 1. Séronégatif 2. Séropositif 9. Inconnu

Allaitement

Mode d'alimentation : 1. AM 2. AA 3. Allaitement mixte 9 Inconnu

Si Allaitement maternel ou mixte :

-durée :

- Traitement antirétroviral maternel : 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si oui, le(s)quel(s) :

Conception

Si conjoint séropositif :

Procréation naturelle (rapports non protégés) 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Procréation naturelle mais conjoint sous ARV, CV indétectable : 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Séropositivité du conjoint était elle connue de la femme au moment conception 1. OUI 2. NON

9. Inconnu

Recours AMP 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si recours AMP , causes : 1.Prévention seule de la transmission VIH 2. Infertilité masculine 3. Infertilité féminine 9. Inconnu

Type d'AMP : 1. IIU 2. FIV
3. FIV+ICSI 9. Inconnu

Si conjoint séronégatif

Procréation naturelle (rapports non protégés) 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si oui, la séropositivité maternelle était' elle connue du conjoint au moment conception 1. OUI 2. NON
9. Inconnu

Auto-insémination 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Recours AMP 1. OUI 2. NON 9. Inconnu

Si recours AMP , causes : 1.Prévention seule de la transmission VIH 2. Infertilité masculine 3. Infertilité féminine 9. Inconnu

Type d'AMP : 1. IIU 2. FIV 3. FIV+ICSI 9. Inconnu

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. Montagnier *Vaincre le SIDA, entretien avec P. Bourget* Ed. Cana, fondation international pour l'information scientifique 1986 188p.
- [2] Gillet JY, Bongain A, Monpoux F, Mariani R. Maternal-fetal transmission of HIV. Arch Pediatr. 1995 Feb;2(2):169-72. Review. French.
- [3] Sous la direction du Professeur Patrick Yeni *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH Rapport 2010 Recommandations du groupe d'experts*. Ed. Flammarion Medecine-Science
- [4] Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. AIDS. 2007 Mar 12;21(5):607-15. Review.
- [5] 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.
- [6] 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)*.
- [7] Sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH Rapport 1999 Recommandations du groupe d'experts*_Ed. Flammarion Medecine-Science
- [8] N Engl J Med.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. 1999 Apr 1;340(13):977-87.
- [9] Sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH Rapport 2002 Recommandations du groupe d'experts*. Ed. Flammarion Medecine-Science
- [10] Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber BT, Mayaux MJ, Mofenson LM, Newell ML, Shapiro DE, Teglas JP, Wilfert CM. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. J Infect Dis. 2001 Feb 15;183(4):539-45. Epub 2001 Jan 12.
- [11] Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekecewicz C, Berrebi A, Bénifla JL, Burgard M, Lachassine E, Barret B, Chaix ML, Bongain A, Ciraru-Vigneron N, Crenn-Hébert C, Delfraissy JF, Rouzioux C, Mayaux MJ,

Blanche S; Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) 075 Study Group. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA. 2001 Apr 25;285(16):2083-93.

- [12] Cooper E.R., Charurat M., Burns D.N. et al. *Trends in antiretroviral therapy and mother-infant transmission of HIV*. The Women and Infants Transmission Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr 2000 ; 4 : 45-47.
- [13] Lallemand 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*. N Engl J Med 2000 ; 343 : 982-991
- [14] Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, Rekacewicz C, Newell ML, Delfraissy JF, Cunningham-Schrader B, Mirochnick M, Sullivan JL; International PACTG 316 Team. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. JAMA. 2002 Jul 10;288(2):189-98.
- [15] Sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH Rapport 2004 Recommandations du groupe d'experts*. Ed. Flammarion Medecine-Science
- [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 Apr 1;32(4):380-7.
- [17] Bellón Cano JM, Sánchez-Ramón S, Ciria L, León JA, Gurbindo D, Fortuny C, Bertrán JM, Ruiz Contreras J, Ramos JT, Asensi O, Mur A, Resino R, Muñoz-Fernández MA. The effects on infants of potent antiretroviral therapy during pregnancy: a report from Spain. Med Sci Monit. 2004 May;10(5):CR179-84. Epub 2004 Apr 28.
- [18] Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, Money DM, Forbes JC. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. Pediatr Infect Dis J. 2003 Sep;22(9):782-9. PubMed PMID: 14506368.
- [19] Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, Dollfus C, Mayaux MJ, Blanche S; French Perinatal Cohort Study Group. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. AIDS. 2003 Aug 15;17(12):1769-85.
- [20] Poirier MC, Divi RL, Al-Harthi L, Olivero OA, Nguyen V, Walker B, Landay AL, Walker VE, Charurat M, Blattner WA; Women and Infants Transmission Study (WITS) Group. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003 Jun 1;33(2):175-83.
- [21] Sous la direction du Professeur Patrick Yeni *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH Rapport 2006 Recommandations du groupe d'experts*. Ed. Flammarion Medecine-Science

- [22] Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, Best BM, Hu C, Burchett SK, Elgie C, Holland DT, Smith E, Tuomala R, Cotter A, Read JS. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. AIDS. 2006 Oct 3;20(15):1931-9
- [23] Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C, Ball W, Barret B, Pautard B, Lachassine E, Mayaux MJ, Blanche S. Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 Apr;26(4):695-701.
- [24] Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, Hopkins SM, Hall WW, Mulcahy FM. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. AIDS. 2005 Jan 3;19(1):63-7. Erratum in: AIDS. 2007 Jul 31;21(12):1671
- [25] Rodrigues A, Faucher P, Batallan A, Allal L, Legac S, Matheron S, Madelenat P. Mode of delivery of HIV-infected women: a retrospective study of 358 pregnancies followed in the same hospital between 2000 and 2004 Gynecol Obstet Fertil. 2006 Apr;34(4):304-11. Epub 2006 Mar 29. French.
- [26] Sous la direction du Professeur Patrick Yeni Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH Rapport 2008 Recommandations du groupe d'experts. Ed. Flammarion Medecine-Science
- [27] Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. AIDS. 2008 May 11;22(8):973-81.
- [28] Clumeck N, Pozniak A, Raffi F; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. HIV Med. 2008 Feb;9(2):65-71.
- [29] Barreiro P, Castilla JA, Labarga P, Soriano V. Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples? Hum Reprod. 2007 Sep;22(9):2353-8. Epub 2007 Jul 19.
- [30] Newell ML, Huang S, Fiore S, Thorne C, Mandelbrot L, Sullivan JL, Maupin R, Delke I, Watts DH, Gelber RD, Cunningham CK; PACTG 316 Study Team. Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial: differences between Europe and the USA. BMC Infect Dis. 2007 Jun 20;7:60.
- [31] Orío M, Peña JM, Rives MT, Sanz M, Bates I, Madero R, de José MI. Changes in vertical HIV transmission: comparison between 1994 and 2004. Med Clin (Barc). 2007 Mar 10;128(9):321-4. Spanish.
- [32] Martí C, Peña JM, Bates I, Madero R, de José I, Pallardo LF, Arribas JR, Gonzalez-Garcia J, Gonzalez A, Vazquez JJ. Obstetric and perinatal complications in HIV-infected women. Analysis of a cohort of 167 pregnancies between 1997 and 2003. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(4):409-15.

- [33] Brogly SB, Ylitalo N, Mofenson LM, Oleske J, Van Dyke R, Crain MJ, Abzug MJ, Brady M, Jean-Philippe P, Hughes MD, Seage GR 3rd. *In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children.* AIDS. 2007 May 11;21(8):929-38.

- [34] Gingelmaier A, Grubert TA, Kost BP, Setzer B, Lebrecht D, Mylonas I, Mueller-Hoecker J, Jeschke U, Hiedl S, Friese K, Walker UA. *Mitochondrial toxicity in HIV type-1-exposed pregnancies in the era of highly active antiretroviral therapy.* Antivir Ther. 2009;14(3):331-8.

- [35] Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, Faye A, Burgard M, Rouzioux C, Mandelbrot L; ANRS French Perinatal Cohort. *Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort.* AIDS. 2008 Jan 11;22(2):289-99.

- [36] European Collaborative Study, Boer K, England K, Godfried MH, Thorne C. *Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe.* HIV Med. 2010 Jul 1;11(6):368-78. Epub 2010 Jan 4.

- [37] JORF n°0211 *Arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation* du 11 septembre 2010 page 16522 texte n° 24

- [38] England K, Thorne C; European Collaborative Study. *Use of neonatal antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission of HIV is decreasing in Western Europe.* Clin Infect Dis. 2009 Jun 15;48(12):1797-800.

- [39] Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M, Duong T, Elford J, Thorne C, Tookey PA; on behalf of the European Collaborative Study and the National Study of HIV in Pregnancy Childhood. *Use of Zidovudine-Sparing HAART in Pregnant HIV-Infected Women in Europe: 2000-2009.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Aug 1;57(4):326-333.

- [40] Chasela CS, Hudgens MG, Jamieson DJ, Kayira D, Hosseinipour MC, Kourtis AP, Martinson F, Tegha G, Knight RJ, Ahmed YI, Kamwendo DD, Hoffman IF, Ellington SR, Kacheche Z, Soko A, Wiener JB, Fiscus SA, Kazembe P, Mofolo IA, Chigwenembe M, Sichali DS, van der Horst CM; BAN Study Group. *Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission.* N Engl J Med. 2010 Jun 17;362(24):2271-81.

- [41] Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Tubiana R, Teglas JP, Faye A, Dollfus C, Rouzioux C, Blanche S, Warszawski J; ANRS French Perinatal Cohort. *No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation.* AIDS. 2009 Jun 19;23(10):1235-43.

- [42] Anne Pla, Catherine Beaumel, *Bilan démographique 2010 La population française atteint 65 millions d'habitants* division Enquêtes et études démographiques, Insee N° 1332 - JANVIER 2011

- [43] T. K. Thomas et al., *Triple antiretroviral prophylaxis to prevent mother-to-child HIV transmission through breastfeeding, the Kisumu Breastfeeding Study, Kenya : a clinical trial* PloS Medicine vol. 8, n° 3, mars 2011.

- [44] C. ZEH et al. *HIV-1 drug resistance emergence among breastfeeding infants born to HIV-infected mothers during a single-arm trial of triple-antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission : a secondary analysis*, - PloS Medicine vol. 8, n° 3, mars 2011

- [45] Rudin C, Spaenhauer A, Keiser O, Rickenbach M, Kind C, Aebi-Popp K, Brinkhof MW; Swiss HIV Cohort Study (SHCS); Swiss Mother & Child HIV Cohort Study (MoCHiV). *Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data*. HIV Med. 2011 Apr;12(4):228-35. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00876.x. Epub 2010 Aug 18.

- [46] Azria E, Moutafoff C, Schmitz T, Le Meaux JP, Krivine A, Pannier E, Firtion G, Compagnucci A, Finkielsztejn L, Taulera O, Tsatsaris V, Cabrol D, Launay O. *Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving a lopinavir/ritonavir-containing regimen*. Antivir Ther. 2009;14(3):423-32.

- [47] Ferguson W et al. *Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting*. Pediatr Infect Dis J 2011; 30:408-12

- [48] Vandermaelen A, Englert Y. *Human immunodeficiency virus serodiscordant couples on highly active antiretroviral therapies with undetectable viral load: conception by unprotected sexual intercourse or by assisted reproduction techniques?* Hum Reprod. 2010 Feb;25(2):374-9. Epub 2009 Nov 26.

- [49] C. Gout, N. Rougier, P. Oger, B. Dorphin, V. Kahn, L. Jacquesson, J.-P. Ayel, C. Yazbeck * *Assistance médicale à la procréation et VIH : revue des indications, techniques et résultats Assisted Reproductive Technologies in HIV patients: A comprehensive review of indications, techniques and results* Groupe hospitalier Bichat- Claude- Bernard 2011

- [50] Haute Autorité de santé *Évaluation HAS : Détection du génome du VIH au sein des fractions du sperme* Médecine des maladies infectieuses 2007

- [51] Ohl J, Partisani M. *The desire to become a parent when infected with human immunodeficiency virus, hepatitis C virus or hepatitis B virus* Hôpital de jour du Centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH), hôpitaux universitaires de Strasbourg

- [52] M. Leruez-Ville a,*, E. Dulioust b, J. Galimand a, J. Guibert c, P. Jouannet b, C. Rouzioux a *Virus et sperme : implications pour l'assistance médicale à la procréation (AMP) Viruses in semen: implication for medically assisted reproduction* Cochin 2006

- [53] Vitorino RL, Grinsztejn BG, de Andrade CA, Hökerberg YH, de Souza CT, Friedman RK, Passos SR. *Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive.* Fertil Steril. 2011 Apr;95(5):1684-90. Epub 2011 Feb 16. Review.

- [54] L. Mandelbrot, *Désir d'enfant et VIH : le préservatif est-il dépassé ?* *Reproduction and HIV: Has the condom become irrelevant?* Service de gynécologie-obstétrique, université Paris-Diderot, AP-HP, hôpitaux universitaires Paris Nord-Val de Seine, hôpital Louis-Mourier 2011

RESUME

Aujourd'hui encore, la grossesse et le VIH est un sujet qui soulève plusieurs questions. En effet, nous savons qu'une femme séropositive peut heureusement avoir des enfants mais quels en sont les risques pour la mère, pour l'enfant et éventuellement pour le père ? En terme de risques nous incluons évidemment celui de la transmission materno-fœtale mais aussi ceux pour le partenaire (si celui-ci est séronégatif) ; cependant d'autres risques apparaissent notamment le risque de résistance pour la mère qui est mise sous traitement antirétroviral systématiquement pendant une grossesse afin de limiter la transmission materno-fœtal du virus. De plus, le risque de toxicité pour le fœtus et le nouveau-né est très présent car la mère a reçu ce traitement antirétroviral pendant sa grossesse. Les professionnels de santé sont donc face à une balance bénéfice risque difficile à équilibrer.

Méthode : Notre étude rétrospective de 2000 à 2010 inclus, reprend les femmes séropositives ayant accouché au CHU de Nantes

Résultats : Nous avons 116 femmes sur 11 années d'études qui ont eu 187 grossesses. 153 d'entre elles ont permis la naissance de 156 enfants. 4 d'entre eux sont séropositifs. Ce n'est pas dû à un échec de prise en charge mais plutôt à une absence de celle-ci. Soit la grossesse ou le statut séropositif était inconnu, soit la femme n'avait pas une bonne observance de son traitement. Finalement, peu de cas de toxicité néonatale ce sont présentés. Les experts ont de plus en plus l'expérience de ces traitements et ils préfèrent renforcer les doses pendant la grossesse pour permettre, lors de l'accouchement, de les diminuer. Cette augmentation de résistance n'est pas retrouvée dans nos résultats. Les femmes sont de plus en plus traitées avant la grossesse et peu d'entre-elles ont besoin de modifier leur traitement une fois enceinte.

Conclusion : C'est une prise en charge complexe mais qui au fil des ans se stabilise et permet aux soignants de mieux maîtriser ces différentes situations.

Mots clés : VIH, Grossesse, CHU de Nantes, Evolution prise en charge