

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

EVOLUTION DE LA PREVENTION DE LA TRANSMISSION DU VIH DE LA
MERE À L'ENFANT DE 1996 À 2010.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 7 février 2011

par

Camille BETZ

née le 24 février 1986, à Paris (IV)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur S. ROGEZ.....Président
M. le Professeur J. BUXERAUD.....Juge
M. le Docteur P. RICHEZ.....Juge
M. le Docteur JP. ROGEZ.....Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

EVOLUTION DE LA PREVENTION DE LA TRANSMISSION DU VIH DE LA
MERE À L'ENFANT DE 1996 À 2010.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 7 février 2011

par

Camille BETZ

née le 24 février 1986, à Paris (IV)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur S. ROGEZ.....Président
M. le Professeur J. BUXERAUD.....Juge
M. le Docteur P. RICHEZ.....Juge
M. le Docteur JP. ROGEZ.....Juge

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES :

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **DUROUX** Jean - Luc

VICE-DOYEN

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

VICE-DOYEN

Monsieur **BATTU** Serge, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DESMOULIERE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles MICROBIOLOGIE -PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE - INFORMATIQUE

UDART Nicole PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard TOXICOLOGIE

MOESCH Christian HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

ROGEZ Sylvie MICROBIOLOGIE -BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

BASLY Jean-Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BATTU Serge CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN GIRY Karine PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis CHIMIE THERAPEUTIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand PHARMACOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie MICROBIOLOGIE – BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FRAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

DREYFUSS Marie- Françoise

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier, en premier lieu, le Professeur Sylvie ROGEZ, directrice de ma thèse et présidente de mon jury, pour ses précieux conseils et pour le temps consacré à m'accompagner lors de la consultation des dossiers médicales et le temps passé à corriger la thèse. Je lui en suis très reconnaissante.

Je voudrais aussi remercier le Professeur WEINBRECK, chef du service de Maladies Infectieuses et Tropicales, pour m'avoir autorisé à consulter les dossiers des patientes.

Je voudrais ensuite remercier le professeur Jacques BUXERAUD, le docteur en Pharmacie Pascal RICHEZ et enfin le docteur en Médecine Jean-Philippe ROGEZ d'avoir accepté de prendre le temps de participer à ce jury, de lire ce travail et de le juger. J'en suis très honoré.

Je voudrais enfin remercier ma famille et mes amis qui m'ont soutenu et aidé, et qui ont corrigé mes nombreuses fautes d'orthographe et de grammaire et tout particulièrement Nathan, Anne, Stephane, Nicolas et Warren.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	11
A)PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS.....	13
<i>A.I) Généralités sur le virus :.....</i>	<i>13</i>
A.I.1) Historique :.....	13
A.I.2) Classement et structure du virus :.....	18
A.I.3) Epidémiologie et transmission :.....	21
A.I.4) Physiopathologie et stade de la maladie :.....	23
A.I.5) Diagnostic de l'infection VIH en France :.....	24
A.I.6) Prévention en France :	26
<i>A.II) Les traitements anti-rétroviraux :.....</i>	<i>27</i>
A.II.1) Les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) :.....	29
A.II.2) Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :.....	32
A.II.3) Les inhibiteurs de la protéase (IP) :.....	34
A.II.4) Les inhibiteurs de fusion :.....	38
A.II.5) Les antagonistes de co-récepteurs :.....	39
A.II.6) Les inhibiteurs de l'intégrase :.....	39
A.II.7) Les formes combinées :	40
B)DEUXIÈME PARTIE : LA TRANSMISSION DE LA MÈRE À L'ENFANT.....	41
<i>B.I) Taux de transmission :.....</i>	<i>41</i>
<i>B.II) Facteurs de risque de transmission :.....</i>	<i>42</i>
B.II.1) Les facteurs de risque maternels :.....	42
B.II.2) Les facteurs de risque fœtaux :.....	42

B.II.3) Les facteurs obstétricaux :.....	43
B.II.4) Les autres facteurs de risque :.....	43
<i>B.III) Moments et mécanismes de transmission :.....</i>	<i>44</i>
<i>B.IV) Pathologies :.....</i>	<i>45</i>
B.IV.1) Risque pour la femme ou la mère :.....	45
B.IV.2) Risques pour la grossesse :.....	46
B.IV.3) Infection de l'enfant par le VIH :.....	46
<i>B.V) Diagnostic chez l'enfant :.....</i>	<i>48</i>
<i>B.VI) Traitement :</i>	<i>48</i>
B.VI.1) De la mère en prévention de la TME :.....	48
B.VI.2) Durant l'accouchement :.....	53
B.VI.3) Traitement prophylactique de l'enfant :.....	54
B.VI.4) L'allaitement :.....	58
<i>B.VII) Tolérance des anti-rétroviraux pendant la grossesse chez la mère, et chez l'enfant :.....</i>	<i>59</i>
B.VII.1) Les INTI :.....	59
B.VII.2) Les INNTI :.....	60
B.VII.3) Les IP :.....	61
B.VII.4) Les IF :.....	62
B.VII.5) Les inhibiteurs d'intégrase :.....	62
B.VII.6) Les antagonistes du co-récepteur CCR5 :.....	62
B.VII.7) Surveillance des enfants exposés pendant la grossesse :.....	62
C)TROISIÈME PARTIE : ÉVOLUTION DES RECOMMANDATIONS DE PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DE LA MÈRE A L'ENFANT DU VIH DE 1996 À 2010.....	63
<i>C.I) Un pas décisif : les résultats de l'essai clinique franco américain actg 076 / ANRS 024 :.....</i>	<i>64</i>
<i>C.II) Recommandations en 1996 :.....</i>	<i>65</i>
C.II.1) Quelques chiffres :.....	65

C.II.2) Les nouveautés :	66
C.II.3) Les recommandations en 1996 :	67
C.II.4) Les études en cours :	69
<i>C.III) Recommandations en 1998:</i>	<i>69</i>
C.III.1) Quelques chiffres :	70
C.III.2) Les nouveautés :	70
C.III.3) Les recommandations thérapeutiques en 1998 :	71
C.III.4) Les études en cours :	75
C.III.5) Cas pratique :	75
<i>C.IV) Recommandations en 1999 :</i>	<i>76</i>
C.IV.1) Quelques chiffres :	76
C.IV.2) Les nouveautés :	77
C.IV.3) Les recommandations thérapeutiques en 1999 :	77
C.IV.4) Les études en cours :	80
C.IV.5) Cas pratique :	80
<i>C.V) Les recommandations en 2002 :</i>	<i>81</i>
C.V.1) Quelques chiffres :	81
C.V.2) Les nouveautés :	81
C.V.3) Les recommandations thérapeutiques en 2002 :	83
C.V.4) Cas pratique :	86
<i>C.VI) Les recommandations en 2004 :</i>	<i>87</i>
C.VI.1) Quelques chiffres :	87
C.VI.2) Les nouveautés :	88
C.VI.3) Les recommandations thérapeutiques en 2004 :	89
C.VI.4) Cas pratique :	92
<i>C.VII) Les recommandations en 2006 :</i>	<i>93</i>
C.VII.1) Quelques chiffres :	93

C.VII.2) Les nouveautés :.....	94
C.VII.3) Les recommandations thérapeutiques :.....	95
C.VII.4) Cas pratique :.....	96
<i>C.VIII) Les recommandations en 2008 :.....</i>	<i>98</i>
C.VIII.1) Quelques chiffres :.....	98
C.VIII.2) Les nouveautés :.....	99
C.VIII.3) Prise en charge thérapeutique en 2008 :.....	100
C.VIII.4) Les études en cours :.....	100
C.VIII.5) Cas pratique :.....	100
<i>C.IX) Les recommandations de 2010 :.....</i>	<i>101</i>
<i>C.X) Récapitulatif des évolutions :.....</i>	<i>102</i>
C.X.1) Les chiffres sous forme de tableau récapitulatif :.....	102
C.X.2) Les grandes lignes des recommandations :.....	104
CONCLUSION.....	105

INTRODUCTION

Les infections liées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constituent un problème de santé publique majeur de par l'expansion mondiale et la mortalité élevée qui les caractérisent ainsi que l'absence de thérapeutiques capables d'éradiquer la maladie.

Les femmes et les enfants sont les cibles les plus vulnérables de cette maladie. Le nombre de femmes infectées ne cesse de s'accroître depuis le début de cette pandémie et elles représentent maintenant plus de la moitié des personnes infectées dans le monde.

Ces femmes sont, pour la plupart, en âge de procréer et peuvent transmettre le virus à leur enfant durant la période périnatale.

En effet, dès 1982, les médecins ont été confrontés à des cas de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) chez des nourrissons.

Il a fallu attendre quelques temps pour comprendre que la majorité de ces nourrissons avaient été contaminés par leurs mères, elles aussi séropositives. La connaissance des mécanismes et des moyens de prévenir cette transmission de la mère à l'enfant (TME) s'est étoffée lentement et est toujours en cours.

En France, un rapport de groupes d'experts donne des recommandations environ tous les deux ans sur la prise en charge des patients séropositifs. Dans ce rapport, il y a toujours une partie consacrée aux grossesses chez les femmes séropositives.

Quels sont les moyens actuels de prévenir la TME? Quand a-t-on commencé à les mettre en place?

Comment et quand ont-ils évolué au cours de ces dernières années?

Pour répondre à ces questions, nous verrons dans un premier temps les informations générales sur le virus et les anti-rétroviraux.

Puis, dans un second temps, nous développerons les connaissances récentes

sur la transmission du VIH de la mère à l'enfant, et les recommandations actuelles de prévention de la TME en France.

Enfin, nous analyserons l'évolution de ces recommandations de 1996 à 2010 que nous illustrerons avec des cas pratiques réels rencontrés dans le service de Maladie Infectieuse et Tropicale du CHRU de Limoges.

A)PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

Nous commencerons par l'examen des connaissances générales sur le VIH et les anti-rétroviraux.

A.I) GÉNÉRALITÉS SUR LE VIRUS :

A.I.1) Historique :

A l'heure actuelle, les origines du VIH restent encore obscures. La transmission à l'homme d'un Simian Immunodeficiency Virus (SIV) au début du XXème siècle serait à l'origine du VIH. En effet, des virus apparentés au VIH, appelés SIV, ont été détectés chez plus de trente espèces de singes en Afrique (singes verts, mangabés, mandrills, babouins, chimpanzés, gorilles...)
[1].

A.I.1.a) Les premières traces médicales du VIH/SIDA :

C'est le 5 juin 1981 qu'apparaît la première trace médicale du SIDA. Cinq cas graves de pneumocystose sont rapportés par le CDC (« *Center for Disease Control and prevention* ») d'Atlanta dans l'article du *Mortality and Morbidity Weekly Report* intitulé : « *Pneumocystis Pneumonia-Los Angeles* ». Cet article décrit cinq cas rares de pneumonie à *Pneumocystis carinii* d'octobre 1980 à mai 1981 dans trois hôpitaux de Los Angeles. Les cinq patients sont jeunes, homosexuels et souffrent aussi de candidoses. Ces cas de pneumocystose sont normalement extrêmement rares et ne touchent habituellement que des personnes immunodéprimées suite à une chimiothérapie **[2]**.

Le 4 juillet 1981, un nouvel article est publié dans le *Mortality and Morbidity Weekly Report*: « *Kaposi sarcome and pneumocystis among homosexual men* » à propos de 26 cas de cancer de kaposi (une forme de cancer rare

rencontré habituellement chez des sujets âgés) diagnostiqués chez de jeunes homosexuels **[2]**.

Dès juillet 1981, des articles paraissent sur le « cancer gay » et mentionnent la multiplicité des rapports sexuels comme facteur de risque.

A ce moment, le poppers (drogue très en vogue dans la communauté gay) est évoqué comme cause de cette nouvelle affection **[2]**.

Au début de l'année 1982, des cas semblables sont décrits dans d'autres pays du monde et le *New England Journal of Medicine* mentionne 159 cas dont des hétérosexuels et des usagers de drogues.

L'hypothèse avancée pour expliquer la cause de cette maladie est l'épuisement immunitaire et on suppose alors que cette immunosuppression est due à l'association d'une infection virale et de drogues **[2]**.

Une nouvelle maladie liée à un déficit de l'immunité est soupçonnée. Cette affection nouvelle trouve son premier acronyme : Gay-Related Immune Disorder (GRID).

En avril 1982, on fait mention du premier hémophile touché par cette maladie.

En mai, le CDC renomme le GRID : Acquired ImmunoDeficiency Syndrome (AIDS), nouveau nom, plus neutre, qui ne porte pas la qualification « gay » **[2]**.

En 1982, les médecins sont confrontés à des cas similaires au sein des communautés haïtiennes, chez des hémophiles et des transfusés, chez des toxicomanes utilisateurs de drogues par voie injectable, et chez un nouveau-né transfusé **[2]**.

Un épidémiologiste américain mentionne alors cette maladie comme « la maladie des 4 H » pour caractériser les 4 communautés à risque de cette affection : les homosexuels, les héroïnomanes, les haïtiens et les hémophiles **[2]**.

Dès la fin de 1982, on constate des cas de transmission materno-fœtale et néonatale **[2]**.

Ces nouveaux cas, et l'identification dans certaines situations d'un patient responsable d'une contamination, ont permis de confirmer l'origine infectieuse de la maladie et de préciser ses modes de transmission (le sang et les relations sexuelles) **[3]**.

En 1983, des cas de SIDA sont répertoriés dans 33 pays. La plupart des cas se situent aux Etats-Unis et en Europe mais le problème du SIDA africain apparaît avec les premiers cas identifiés de malades zairois **[4]**.

A.I.1.b) 1983-1986 : une recherche scientifique dynamique :

En 1983, L. Montagnier, J.C. Chermann et F. Barré-Sinoussi de l'Institut Pasteur de Paris isolent une particule virale dans les lymphocytes ganglionnaires d'un patient homosexuel présentant des adénopathies persistantes généralisées. Ils baptisent le virus : Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) **[2]**.

Cette même année, une étude sur des sérums provenant de patients américains et français entreprise en collaboration entre le CDC d'Atlanta et l'Institut Pasteur a permis de renforcer l'hypothèse du lien entre le virus et le SIDA en montrant la présence d'anticorps chez les malades **[5]**.

En 1984, le professeur Gallo et son équipe du *National Cancer Institute* de Bethesda parviennent à isoler le virus qu'ils nomment Human T-cell Lymphotropic Virus Type III (HTLV III) **[6]**.

Une polémique débute alors sur la paternité de la découverte du virus par les américains ou les français. Un terme sera mis à cette polémique par le séquençage des deux virus, prouvant que tous deux sont issus d'une seule et même souche et que les deux appellations désignent donc le même virus. En

2008, Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi obtiendront, le prix Nobel de médecine pour leur découverte du VIH clôturant définitivement cette polémique sur la paternité de la découverte du virus.

En 1985, la commercialisation d'un test de dépistage du VIH commence. Ce test permet de détecter dans le sang les anticorps anti-VIH produits par l'organisme. En France, à partir d'août 1985, il est mis en place un dépistage systématique lors des dons de sang **[7]**.

En 1986, la communauté scientifique renomme le virus *VIH* ou *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) en désignation anglaise **[6]**.

Un second VIH est isolé chez des sujets originaires d'Afrique de l'ouest en 1986. Il fut appelé VIH-2 et le premier découvert est alors appelé le VIH-1 **[6]**.

En octobre 1987, l'assemblée générale des nations unies vote une résolution appelant les nations à soutenir la stratégie de prévention du SIDA définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) **[3]**.

A.I.1.c) 1987-2010 : Un arsenal thérapeutique et des campagnes de prévention

En 1987, la zidovudine est mise sur le marché en France et aux Etats-Unis.

Durant cette année, près de 1000 personnes vont mourir du SIDA en France et les projections sont alarmantes. Ceci explique les stratégies de prévention du SIDA mises en place cette année là.

En France, la publicité sur les préservatifs est enfin autorisée, la vente libre de seringue et d'aiguille est autorisée dans les pharmacies, et les premiers dépistages anonymes et gratuits sont organisés par Médecin du Monde **[2]**.

De 1990 à 1995, c'est la période des bi-thérapies. En effet, de nouvelles molécules anti-rétrovirales (la zalcitabine, la didanosine) sont mises à disposition et on se rend compte que l'efficacité des mono-thérapies

successives est très vite limitée par le développement de résistances du virus à ces molécules **[8]**.

L'évaluation des bi-thérapies montre qu'elles ont une efficacité supérieure aux mono-thérapies (du moins transitoirement) et on assiste à l'amorce d'une réduction de la mortalité **[8]**.

En 1995, en France, des campagnes de distributions gratuites de seringues et d'aiguilles sont mises en place. On commence également une politique de substitution des drogues avec la mise sur le marché cette année là de la méthadone. Ces mesures visent à réduire le nombre des contaminations chez les usagers de drogues par voie intra-veineuse (IV) **[2]**.

A partir de 1996, c'est l'ère des tri-thérapies, un virage extrêmement important dans l'histoire de la maladie. En effet, une nouvelle classe d'anti-rétroviraux fait son apparition : les inhibiteurs de protéase (IP). Les tri-thérapies sont des associations de 3 molécules, généralement de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et d'un IP. Ces tri-thérapies limitent durablement la réplication du virus et permettent un rétablissement partiel du système immunitaire, réduisant ainsi l'apparition de maladies opportunistes **[2]**.

On assiste donc à une diminution importante de la morbidité et de la mortalité de cette maladie dans les pays industrialisés et on passe d'une maladie aiguë à une maladie chronique (les tri-thérapies ne guérissent pas l'infection mais permettent dans de nombreux cas de vivre avec cette maladie) **[2]**.

De 1998 à nos jours, il y a eu un développement continu de nouvelles molécules et de nouvelles classes thérapeutiques d'anti-rétroviraux.

Les nouvelles classes thérapeutiques sont :

- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) à partir de 1998,

- les inhibiteurs de fusion (IF) à partir de 2003,
- les inhibiteurs d'intégrase et les antagonistes du co-récepteur CCR5 en 2007.

Les nouvelles molécules des trois premières classes thérapeutiques arrivées sur le marché ont des formes galéniques simplifiées ou combinées, une meilleure tolérance et entraînent moins de résistances [8].

A.I.2) Classement et structure du virus :

A.I.2.a) Classement :

Le VIH appartient à la famille des *Retroviridae*, à la sous-famille des *Orthoretrovirinae* et au genre *lentivirus* [1].

Le VIH est un rétrovirus humain représenté par deux types majeurs: le VIH-1 répandu dans le monde entier, et le VIH-2 localisé essentiellement en Afrique de l'Ouest. Il existe de nombreux groupes et sous-types de ces virus. Les constantes mutations survenant au cours de la réplication sont à l'origine de l'existence de quasi-espèces [1].

A.I.2.b) Structure du virus :

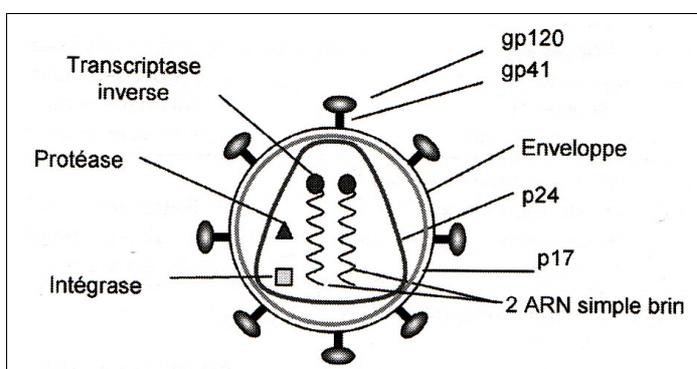


Figure 1 : la structure du VIH [9] .

Le VIH-1 est un virus enveloppé qui a un diamètre de 80 à 120 nm. Son enveloppe externe est constituée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines (gp) de membrane : la gp 120 (protéine de surface) et la gp 41 (protéine transmembranaire). À l'intérieur de cette enveloppe, se trouvent une matrice protéique composée de la protéine p17, la capsid, plus interne, constituée de la protéine p24.

La nucléocapside est constituée de la protéine p7. Elle renferme un simple brin d'ARN en double exemplaire et trois enzymes: la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase.

La transcriptase inverse transcrit l'ARN viral en ADN viral.

L'intégrase intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire.

La protéase clive les polyprotéines virales en protéines matures **[7]**.

Le génome est principalement constitué de trois régions appelées gag, pol et env.

La région gag code pour les protéines de la matrice, de la nucléocapside et de la capsid.

La région pol code pour les enzymes nécessaires à la réplication virale.

La région env code pour les protéines de surface **[6]**.

A.I.2.c) Cycle de réplication :

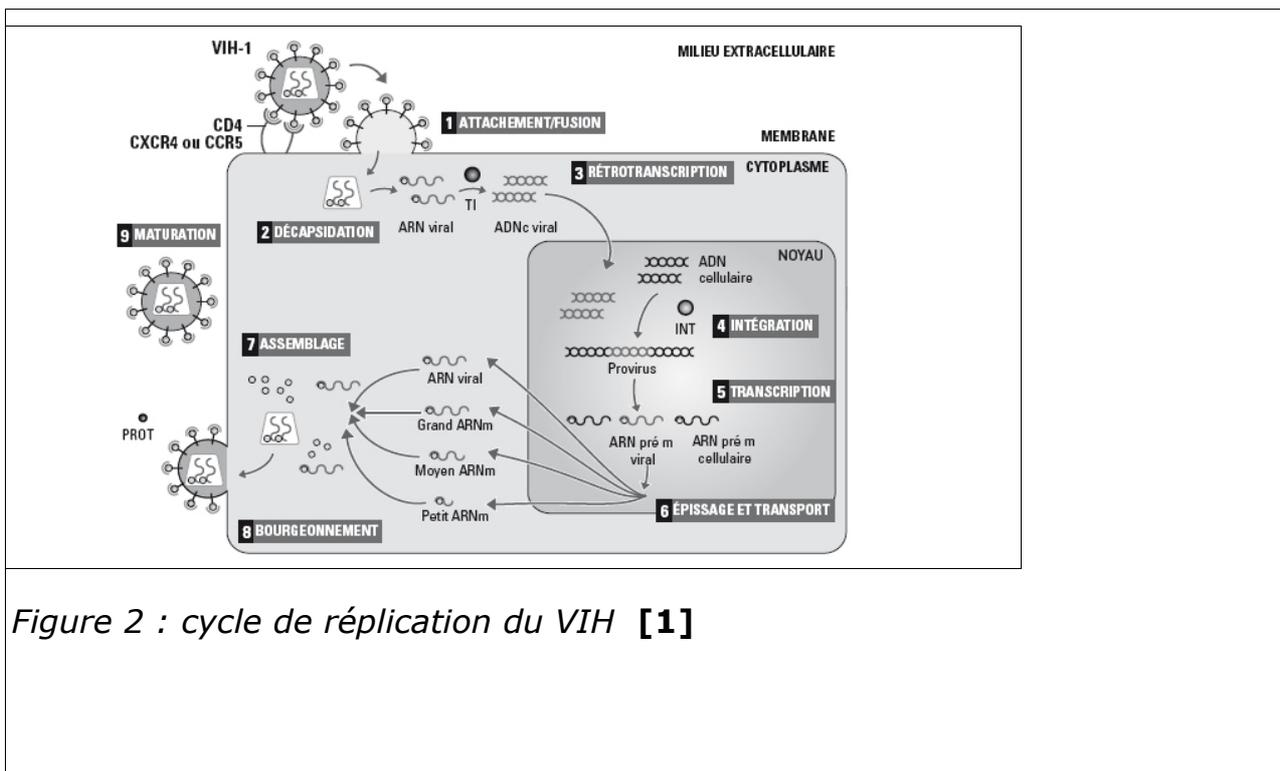


Figure 2 : cycle de réplication du VIH [1]

Il y a dans un premier temps, pénétration du virus dans la cellule. La gp 120 se fixe d'abord aux récepteurs de membrane CD4 et s'attache aux co-récepteurs (CCR5 ou CXCR4). Il y a ensuite ancrage du peptide de fusion par un changement de conformation de la gp 41 entraînant la fusion des membranes (membrane cellulaire et enveloppe virale).

Le contenu du virus pénètre alors dans la cellule [10].

Il y a ensuite décapsidation progressive du virus cependant que l'ARN viral est transcrit en ADN grâce à l'action de la transcriptase inverse [1].

L'ADN alors obtenu, pénètre dans le noyau et est ensuite intégré dans le génome cellulaire grâce à l'intégrase. On parle alors d'ADN proviral et le virus est dans une forme de latence qui peut perdurer.

La reprise du cycle répliatif se fera notamment si la cellule passe à un état activé. L'ARN polymérase cellulaire permet la transcription de l'ADN proviral en ARN génomique et en ARN messagers [6].

Les ARN messagers sont alors épissés dans le noyau puis transportés dans le cytoplasme où sont synthétisées les protéines virales [10].

Enfin, ces protéines virales sont assemblées après action de la protéase virale

et de la protéase cellulaire, permettant ainsi la formation de nouvelles particules virales libérées dans le secteur extracellulaire et prêtes à infecter d'autres cellules **[1]**.

A.I.3) Epidémiologie et transmission :

A.I.3.a) Epidémiologie en France :

En 2009, on estime à 130 000 le nombre de personnes infectées par le VIH, parmi lesquelles 50 000 ignoreraient leur statut ou ne seraient pas suivies. Il y a eu environ 6700 nouvelles contaminations en 2009 **[11]**.

A.I.3.b) Epidémiologie mondiale :

Fin 2007, on estimait à 33 000 000 le nombre de personnes infectées par le VIH dans le monde dont environ 25 000 000 en Afrique sub-saharienne **[12]**.

A.I.3.c) Les modes de transmission du VIH :

A.I.3.c.i) Transmission sexuelle :

La transmission sexuelle du VIH est le mode de contamination le plus fréquent (98 % à l'échelle mondiale). Cette transmission s'effectue lors de rapports hétérosexuels ou homosexuels avec une personne contaminée. Certains facteurs augmentent le risque de transmission : rapport anal, lésion génitale, saignement, coexistence d'une infection sexuellement transmissible (IST) avec ulcérations favorisant le passage du virus. Un seul contact peut suffire. Les rapports oro-génitaux peuvent aussi être contaminants **[12]**.

A.I.3.c.ii) Transmission par le sang et ses dérivés :

1)Contamination par usage de drogues par voie intraveineuse (IV) :

Dans les années 80/90, les toxicomanes partageaient leur matériel d'injection. Ceci explique l'épidémie au sein de cette communauté. La politique de mise à disposition de seringues stériles, en France, a permis de réduire l'incidence de l'infection VIH chez les toxicomanes. Actuellement, les usagers de drogues par voie intraveineuse représentent une proportion faible des nouveaux cas d'infection (2 %) en France **[12]**.

2)Contamination par transfusion :

1)Les hémophiles :

En France, les hémophiles ont payé un lourd tribut à l'infection par le VIH car les produits sanguins substitutifs qui leur étaient nécessaires provenaient de pools de plusieurs donneurs et leurs besoins transfusionnels étaient itératifs. Différentes mesures préventives ont été mises en œuvre depuis 1983 notamment certaines inactivant le VIH **[7]**.

2)Les transfusés :

Le dépistage des séropositifs lors des dons du sang n'est systématique que depuis août 1985 en France. Les premières transfusions de sang contaminé remonteraient à 1978 dans le monde et à 1982 en France **[7]**.

A.I.3.c.iii) Transmission mère enfant :

La TME a lieu surtout en fin de grossesse, à l'accouchement ou durant l'allaitement. Ce risque varie de 15 à 40% selon les continents en l'absence de mesures prophylactiques **[1]**. Le risque de transmission est augmenté avec l'augmentation de la charge virale maternelle et la diminution des CD4. Le risque de TME est fortement diminué par l'administration d'anti-rétroviraux chez la mère au cours de la grossesse et chez le nouveau-né au cours de ces

premières semaines de vie, et par la contre-indication de l'allaitement maternel. Le risque de TME est actuellement, en France, inférieur à 2% **[1]**.

A.I.4) Physiopathologie et stade de la maladie :

L'histoire naturelle de la maladie est constituée de trois phases : la primo infection, une phase chronique et le stade SIDA.

Le premier stade de cette maladie est la primo-infection. Elle survient 2 à 6 semaines après la contamination. Lors de cette phase, la réplication virale est intense et la perte des CD4 souvent importante. Le virus dissémine rapidement dans les compartiments cellulaires cibles, en particulier dans les tissus lymphatiques et neurologiques. Un peu plus de la moitié des sujets présentent des manifestations cliniques ayant des similitudes avec la mononucléose infectieuse. La symptomatologie est celle d'un syndrome viral aigu et est donc peu spécifique. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont : fièvre, asthénie, adénopathies disséminées, pharyngite érythémateuse, rash cutané, myalgies et arthralgies, diarrhées aiguës, nausées et vomissements, céphalées, manifestations neurologiques (méningite lymphocytaire, encéphalite ou paralysie faciale...), ulcérations buccales ou génitales et candidoses orales. Cette phase prend fin au bout de quelques semaines, lorsque le système immunitaire parvient en partie à contrôler l'infection **[13]**.

Il s'installe ensuite une phase d'infection chronique cliniquement latente. Cette phase est la plus longue de l'histoire naturelle de la maladie. La réplication virale y est constante, tout particulièrement dans les organes lymphoïdes. L'infection persiste à bas bruit et entraîne la perte de 30 à 100 CD4/mm³/an en moyenne, conduisant peu à peu le patient au stade SIDA en 10 ans en moyenne. Il existe de grandes variations individuelles de progression : certains patients sont progresseurs rapides et atteignent le stade SIDA en 2 ou 3 ans tandis que d'autres, progresseurs lents mettent plus de 10 ans pour atteindre ce stade. Lors de cette phase on observe chez 20 à 50% des patients un

syndrome de lymphadénopathies généralisées persistantes. Des manifestations cliniques ne répondant pas à la définition du SIDA témoignent d'une atteinte débutante du système immunitaire **[1]**. Ces manifestations cliniques peuvent être cutanéomuqueuses, avec des infections fongiques ou virales d'évolution chronique ou récidivante (dermite séborrhéique, prurigo, folliculites, zona, verrues, condylomes, molluscum contagiosum, candidose buccale et leucoplasie chevelue de la langue), ou des signes généraux tels qu'une altération de l'état général, des fièvres modérées mais persistantes, des sueurs nocturnes abondantes, une perte de poids supérieure à 10% du poids initial et des diarrhées chroniques sans étiologie identifiée **[13]**.

Le stade SIDA regroupe un ensemble de manifestations opportunistes infectieuses et tumorales, conséquences de l'immunodépression cellulaire, avec habituellement des lymphocytes CD4 inférieurs à 200/mm³ **[1]**. Ces infections ou tumeurs opportunistes sont le plus fréquemment : la pneumocystose, la toxoplasmose cérébrale, l'infection à cytomégalovirus, les infections à virus herpes simplex virus ou au virus de la varicelle et du zona, les candidoses, la cryptococcose, les mycoses, la tuberculose, les mycobactérioses atypiques, le développement du sarcome de Kaposi, les lymphomes, certains cancers et enfin l'encéphalopathie à VIH **[13]**.

A.I.5) Diagnostic de l'infection VIH en France :

On utilise deux tests sérologiques différents pour rechercher les anticorps dirigés contre le VIH-1 et le VIH-2. Pour détecter ces anticorps, on provoque une réaction antigène - anticorps entre les anticorps du sujet infecté et des antigènes viraux produits en laboratoire.

Premièrement, le test utilisé pour le dépistage est un test immuno-enzymatique ou ELISA qui permet la visualisation de la réaction antigène - anticorps.

Actuellement en France, on utilise les tests de quatrième génération, très

sensibles, qui permettent la détection combinée de la protéine p 24 du VIH-1 et des anticorps IgM et IgG anti VIH-1 et anti VIH-2. Par rapport aux tests de troisième génération, ces tests réduisent de quelques jours la fenêtre sérologique pendant laquelle la sérologie est négative au cours de la primo-infection **[12]**.

On peut aussi citer les tests rapides qui sont facilement réalisables sans appareillage sophistiqué. Ils reposent sur une méthode immuno-enzymatique ou immuno-chromatographique. Ils sont actuellement utilisés dans un contexte d'urgence ou d'accident d'exposition. Une loi récente cherche à les promouvoir plus largement : ils pourront être utilisés en dehors d'un contexte médical.

Deuxièmement, le test sérologique utilisé pour la confirmation est le Western-Blot. Il permet la détection d'anticorps dirigés contre toutes les protéines virales (glycoprotéines d'enveloppe, protéines de core ou enzymes) préalablement séparées par électrophorèse et transférées sur une membrane de nitrocellulose. S'en suit une réaction immuno-enzymatique. La présence d'une bande colorée prouve l'existence d'anticorps dirigés contre une protéine donnée. Les critères de positivité définis par l'OMS consistent en la réactivité vis-à-vis d'au moins deux protéines différentes dont une glycoprotéine d'enveloppe **[12]**.

La démarche diagnostique d'une recherche de séropositivité est la suivante : On pratique un test de dépistage de type ELISA sur le sérum à tester, ce test doit être un test de quatrième génération et doit permettre de reconnaître les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Si le résultat est négatif, on peut affirmer l'absence d'infection par le virus (sauf séroconversion récente). Si le résultat est douteux ou positif, on a recours à un Western-Blot qui en cas de positivité confirme le diagnostic **[12]**.

Après avoir diagnostiqué la séropositivité du patient, on effectue une quantification du virus ou détermination de la quantité d'ARN viral plasmatique (ou charge virale plasmatique) par réaction de polymérisation en chaîne

(PCR). La charge virale est un élément essentiel de la surveillance d'un traitement anti-rétroviral dont l'un des objectifs est de la rendre et de la maintenir indétectable, c'est-à-dire sous la limite de détection du test (habituellement 50 copies par mL) **[12]**.

En cas de séropositivité, on effectue aussi un typage lymphocytaire T CD4/CD8 afin d'évaluer le taux d'immunodépression et l'indication d'une mise en route précoce d'un traitement antirétroviral.

Pour aider au choix des molécules en cas d'échec thérapeutique, il est recommandé d'effectuer des tests génotypiques du virus qui permettent de détecter des mutations associées à des résistances.

A.I.6) Prévention en France :

A l'heure actuelle, la mesure la plus importante de prévention de la contamination sexuelle du VIH reste l'utilisation de préservatifs (masculins ou féminins).

Un test de dépistage est proposé devant plusieurs types de situations : lors de la prise de risque sexuel, lors du diagnostic de certaines pathologies (la tuberculose, les infections sexuellement transmissibles), à certains événements de la vie (bilan pré-nuptial, suivi de grossesse ou interruption de grossesse) et au moment d'une incarcération dans le cadre d'un bilan de santé **[14]**. Actuellement, on cherche à proposer largement un test de dépistage, l'objectif étant de dépister l'ensemble de la population française dans les cinq ans à venir.

Les centres de dépistage anonyme et gratuit sont aussi un élément fondamental de la prévention, même pour des populations que l'on ne juge pas à risque. Ils permettent de connaître le statut sérologique du patient, de l'éduquer pour éviter les situations à risque de transmission, quelque soit son

statut sérologique **[1]**.

Il existe une prophylaxie post-exposition au VIH en cas d'accident avec un sujet à risque **[1]**.

La prévention chez les toxicomanes par voie intra-veineuse est basée sur une politique de réduction des risques par sevrage ou substitution des drogues et par accès aux seringues à usage unique pour éviter le partage du matériel d'injection **[1]**.

Pour qu'il n'y ait aucun risque de transmission du VIH lors des dons du sang et d'organes, un dépistage est systématique et les dérivés sanguins sont inactivés **[1]**.

La mise en place de mesures de précautions universelles vis-à-vis du risque d'accident d'exposition au sang vise à réduire le faible risque de contamination professionnelle par le VIH **[1]**.

A.II) LES TRAITEMENTS ANTI-RÉTROVIRAUX :

Les thérapeutiques anti-rétrovirales ont pour but de réduire la réplication virale afin d'obtenir une charge virale indétectable (inférieure à 50 copies par mL) **[1]**.

Pour éviter le développement d'une résistance antivirale, on associe souvent plusieurs anti-rétroviraux. En effet, l'inhibition insuffisante de toutes les souches virales conduit à la sélection de souches portant des mutations qui vont conférer une résistance au virus.

Les multi-thérapies anti-rétrovirales ou tri-thérapies concernent la grande majorité des patients. Les schémas les plus courants sont : deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase ou deux

inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [14].

Ces multi-thérapies ont pour objectif le contrôle rapide et soutenu de la multiplication virale et l'obtention d'une restauration immunitaire. Leur succès est lié à un niveau très élevé d'observance dès l'initiation du traitement, mais aussi à son maintien au long cours, et justifient donc une préparation et un suivi dans le cadre d'une véritable éducation thérapeutique et d'un accompagnement au soin [15].

Il existe actuellement six classes d'anti-rétroviraux. Ils agissent au niveau de plusieurs étapes du cycle viral. Les inhibiteurs de fusion et les antagonistes du co-récepteur CCR5 empêchent l'entrée du virus dans la cellule-hôte en bloquant l'interaction entre l'enveloppe virale gp 120 et le récepteur CD4 ou ses co-récepteurs CCR5 ou CXCR4. Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques ou non nucléosidiques de la transcriptase inverse empêchent la rétro-transcription de l'acide nucléique viral. Les inhibiteurs de la protéase bloquent la maturation des protéines virales. Les inhibiteurs de l'intégrase empêchent l'intégration de l'ADN viral à l'ADN cellulaire [1].

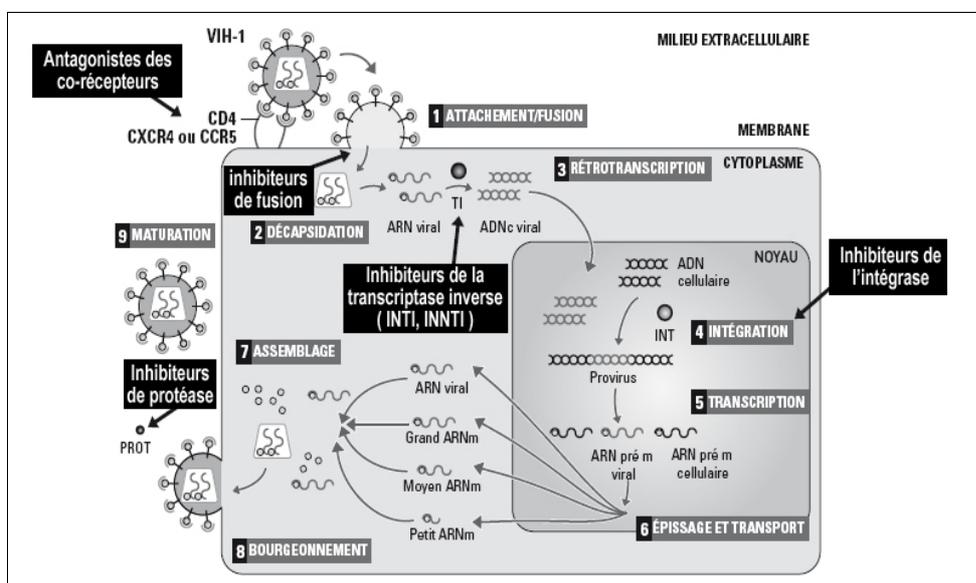


Figure 3 : cibles des antirétroviraux [1]

A.II.1) Les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

En se liant à la transcriptase inverse, les métabolites phosphorylés et actifs des INTI entrent en compétition avec les nucléosides naturels comme substrats alternatifs et agissent en bloquant la formation de la liaison 3'5' phosphodiester de l'ADN viral en cours d'élongation. Cette action conduit à l'interruption de la chaîne d'ADN viral. Ils sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 **[1]**.

Les INTI peuvent entraîner une toxicité mitochondriale. Le mécanisme principal d'action de cette toxicité proposé est l'inhibition d'une ADN polymérase mitochondriale par les INTI. Celle-ci induirait une altération de la production d'ATP, de la production de radicaux libres et des mécanismes d'apoptose. Elle présente différentes formes de toxicité : myopathies, neuropathies périphériques, tubulopathies rénales, lipoatrophie, cytolysse hépatique, altération de l'état général (perte de poids, fatigabilité à l'effort) jusqu'à l'acidose lactique **[15]**.

A.II.1.a) La zidovudine ou AZT :

C'est un analogue nucléosidique de la thymidine.

Son nom de spécialité est le RETROVIR® disponible en France depuis 1987.

C'est la première molécule anti-rétrovirale qui a été disponible. Sa posologie est de 300 mg toutes les 12 heures pendant ou en dehors des repas. Cette molécule nécessite une surveillance de la numération et formule sanguine (NFS) après un mois de traitement puis tous les 3 à 4 mois car elle entraîne parfois des anémies, des neutropénies et des leucopénies. Cette molécule peut aussi entraîner des myalgies **[14] [15]**.

A.II.1.b) La didanosine ou ddl :

C'est un analogue nucléosidique de l'adénosine.

Elle existe sous le nom de spécialité VIDEX®, disponible depuis 1992. Sa posologie est de 400 mg (patient supérieur à 60 kg) ou 250 mg, une fois par jour à jeun. Cette molécule peut entraîner des neuropathies périphériques ou une pancréatite aiguë. Il faut surveiller la lipasémie au cours de ce traitement **[14] [15]**.

A.II.1.c) La lamivudine ou 3TC :

C'est un analogue nucléosidique de la cytidine.

Elle est disponible depuis 1996 sous le nom de spécialité EPIVIR®. Elle est utilisée à la posologie de 150 mg deux fois par jour ou 300 mg en une prise unique. Cette molécule est généralement bien tolérée, mais peut entraîner la réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt du traitement car elle est aussi active contre celle-ci **[14] [15]**.

A.II.1.d) La stavudine ou d4T :

C'est un analogue nucléosidique de la thymidine.

Elle est disponible depuis 1996 sous le nom de spécialité ZERIT®. Cette molécule est indiquée en cas de déficit immunitaire avancé ou évolutif de l'adulte et de l'enfant infecté par le VIH. Elle se prend, pour le moment (étude en cours sur des gélules à libération prolongée (LP)) à la dose de 30 mg deux fois par jour à jeun. Cette molécule peut entraîner une neuropathie dose-dépendante et une lipodystrophie (surtout atrophique) **[14] [15]**. Cette molécule n'est quasiment plus utilisée. Sa grande toxicité a limité son utilisation.

A.II.1.e) L'abacavir ou ABC :

C'est un analogue nucléosidique de l'adénosine, précurseur d'un analogue de la guanosine.

Elle est disponible depuis 1999 sous le nom de spécialité ZIAGEN®. Il est nécessaire de réaliser le test de dépistage de l'allèle HLA-B57*01 car cette molécule entraîne des réactions d'hypersensibilité chez environ 3,6 % des patients, essentiellement chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B57*01. Ces réactions d'hypersensibilité sont pluri-symptomatiques (fièvre avec ou sans éruptions cutanées, malaises, troubles digestifs, respiratoires, musculaires, articulaires, lésions des muqueuses, paresthésies, céphalées, œdèmes et hypotension artérielle), graves dans 38% des cas et peuvent être fatales en cas de réintroduction. Cette molécule est par conséquent contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du produit et aux porteurs de l'allèle HLA-B57*01. L'introduction de cette molécule est par ailleurs associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde chez des patients prédisposés. Elle se prend à la dose de 300 mg deux fois par jour (à 12 heures d'intervalle) ou en une prise unique pendant ou en dehors des repas **[14] [15]**.

A.II.1.f) Le ténofovir ou TDF :

Le ténofovir disoproxil est une prodrogue du ténofovir, analogue nucléotidique de l'adénosine monophosphate.

Il est disponible depuis 2002 sous le nom de spécialité VIREAD®. Lors de l'utilisation de ce produit, il faut surveiller la fonction rénale (créatinémie et phosphatémie) avant d'initier le traitement puis tous les mois et enfin tout les 3 mois au bout d'un an, car cette molécule est potentiellement néphrotoxique. Cette molécule est actuellement l'un des traitements majeurs de l'hépatite B chronique. Elle se prend à la dose de 245 mg, une fois par jour au cours d'un repas **[14] [15]**.

A.II.1.g) L'emtricitabine ou FTC :

C'est un analogue nucléosidique de la cytidine.

Il est disponible depuis 2003 sous le nom de spécialité EMTRIVA®. Comme pour la lamivudine, il faudra surveiller le risque de réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt du traitement. Elle se prend à la dose de 200 mg en une prise unique pendant ou en dehors des repas **[14] [15]**.

A.II.2) Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

Les INNTI inhibent de façon spécifique la rétrotranscriptase par liaison aux acides aminés de cette enzyme virale **[15]**. Ils sont métabolisés par le foie. Leur métabolisme, inhibiteur ou inducteur du cytochrome P 450, induit des interactions médicamenteuses avec contre-indications ou ajustements des doses, particulièrement en association avec d'autres anti-rétroviraux. Ils sont puissants, permettant une réduction de la charge virale de l'ordre de 1 à 2 log 10. Cependant, ils se caractérisent par l'émergence excessivement rapide de résistances en cas de persistance de réplication virale, avec d'une part un très haut niveau de résistance rendant la molécule inefficace, et d'autre part, une résistance croisée à toute la classe, compromettant l'utilisation de tout autre INNTI **[1]**. Cette classe d'anti-rétroviraux entraîne des réactions cutanées **[15]**.

Enfin, ils sont inefficaces sur le VIH-2 et les VIH-1 du groupe O **[1]**.

A.II.2.a) La névirapine :

Elle est disponible depuis 1998 sous le nom de spécialité VIRAMUNE®. Cette molécule peut entraîner des rashes cutanés pouvant être sévères, essentiellement dans les six premières semaines. C'est pourquoi l'introduction conjointe d'abacavir risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas d'intolérance. Il y a aussi un risque d'anomalie du bilan

hépato-cellulaire et d'hépatite, d'où la nécessité d'une surveillance des transaminases tous les 15 jours au cours des 16 premières semaines de traitement. De plus la névirapine en traitement de première intention est non-recommandée si les CD4 sont supérieurs à 400 par mm³ chez l'homme ou 250 mm³ chez la femme car le risque de toxicité est majoré. Sa posologie est de 200 mg une fois par jour pendant les 14 premiers jours, puis de 200 mg deux fois par jour (à 12 heures d'intervalle), à prendre pendant ou en dehors des repas. C'est un inducteur enzymatique **[14] [15]**.

A.II.2.b) L'éfavirenz :

Il est disponible depuis 1999 sous le nom de spécialité SUSTIVA®. Cette molécule entraîne des signes neuropsychiques, souvent transitoires, en début de traitement tels que des sensations vertigineuses, des troubles de la concentration, des rêves perturbés, des réactions psychotiques (surtout si le patient a des antécédents psychiatriques ou de toxicomanie) ou des dépressions aiguës. En début de traitement, elle peut entraîner, comme la névirapine, des éruptions cutanées pouvant être sévères et il est donc déconseillé de l'introduire conjointement à l'abacavir. Elle peut aussi entraîner des cytolyses hépatiques, d'où une surveillance des transaminases tous les 15 jours pendant les deux premiers mois. Cette molécule est contre-indiquée chez la femme enceinte ou n'utilisant pas de contraceptif efficace, en raison de son potentiel tératogène. Sa posologie est de 600 mg au coucher en une seule prise **[14] [15]**.

A.II.2.c) L'étravirine :

Elle est disponible depuis 2008 sous le nom de spécialité INTELENCE®. Comme les deux autres représentants de cette classe, elle peut entraîner des éruptions cutanées surtout en début de traitement. Elle entraîne parfois (fréquence supérieure à 2%) des anomalies biologiques avec élévation de l'amylase, de la lipase, du glucose, du cholestérol total et LDL, des triglycérides

et des ALAT/ASAT ou une diminution des polynucléaires neutrophiles. Cette molécule est bien tolérée, mais le recul est limité. Sa posologie est de 200 mg deux fois par jour après les repas **[15] [11]**.

A.II.3) Les inhibiteurs de la protéase (IP) :

L'apparition de cette classe d'anti-rétroviraux dès 1996, combinée aux INTI, a permis de révolutionner la thérapeutique anti-rétrovirale. En effet, la puissance intrinsèque des molécules de cette classe est grande et ne comporte pas de résistance croisée avec les INTI. Les inhibiteurs de protéase agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action de la protéase virale. L'inhibition de cette étape clé de la réplication conduit à la production de virions défectifs, incapables d'infecter de nouvelles cellules **[1]**. Les inhibiteurs de protéase ont donc une action dans les cellules déjà infectées par le VIH **[15]**. Ils sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 **[1]**. Cette classe est caractérisée par des effets indésirables métaboliques: lipodystrophie, hyperglycémie et dyslipidémie **[14]**. Ils nécessitent donc tous une surveillance de la glycémie, et principalement des lipides plasmatiques et de l'apparition de lipodystrophie. Les inhibiteurs de protéase sont principalement métabolisés au niveau du cytochrome P 450. De ce fait, il peut y avoir de nombreuses interactions médicamenteuses. En outre, leur profil pharmacologique n'est pas optimal. Le ritonavir, lui-même inhibiteur de protéase est un puissant inhibiteur du cytochrome P 450. Tous les inhibiteurs de protéase doivent être utilisés « boostés » par le ritonavir à l'exception de l'atazanavir et du nelfinavir, parfois utilisés sans **[1]**.

A.II.3.a) Le ritonavir :

Il est disponible depuis 1996 sous le nom de spécialité NORVIR®. Le ritonavir est désormais utilisé uniquement comme potentialisateur pharmacocinétique des autres inhibiteurs de protéase (sauf le nelfinavir) chaque fois que ceux-ci sont indiqués. Par contre, il entraîne de nombreuses interactions

médicamenteuses car c'est un puissant inhibiteur enzymatique (du cytochrome P 450). Il est contre-indiqué avec les médicaments à effet antabuse (disulfirame, metronidazole,...) **[15]**. Il entraîne fréquemment des troubles digestifs et il est recommandé de surveiller l'apparition de diarrhées : la fréquence relativement élevée de cet effet indésirable peut compromettre l'absorption et l'efficacité du ritonavir ou d'autres médicaments associés (du fait de la diminution de la compliance du patient au traitement). Les patients hémophiles doivent être informés de la possibilité d'une augmentation des saignements **[16]**. De plus, ce produit nécessite la surveillance des enzymes hépatiques. Sa posologie est fonction de l'inhibiteur de protéase auquel il est associé. Il se prendra de préférence au cours d'un repas **[14] [15]**.

A.II.3.b) Le saquinavir :

Il est disponible depuis 1996 sous le nom de spécialité INVIRASE®. Il a globalement une bonne tolérance et entraîne moins fréquemment de dyslipidémies que les autres inhibiteurs de protéase. Il est utilisé en association avec le ritonavir à la posologie de 1000/100 mg deux fois par jour, en le prenant toujours au cours des repas ou dans les deux heures qui suivent **[14] [15]**.

A.II.3.c) L'indinavir :

Il est, lui aussi, disponible depuis 1996, sous le nom de spécialité CRIVIXAN®. Il entraîne un risque de colique néphrétique, d'où la nécessité pour le patient de boire 1,5 à 2 litres d'eau non alcaline par jour. Il a aussi des effets rétinoïdes-like (xerodermie, ongles incarnés). Il peut aussi entraîner une anémie hémolytique aiguë. Il est utilisé en association avec le ritonavir à la posologie de 400/100 mg deux fois par jour, sans contraintes alimentaires **[14] [15]**.

A.II.3.d) Le nelfinavir :

Il est disponible depuis 1998 sous le nom de spécialité VIRACEPT®. C'est un inhibiteur de protéase du VIH-1. Cette molécule peut donner des diarrhées de façon fréquente mais cet effet indésirable est contrôlable par des ralentisseurs du transit (lopéramide à faible dose). Il peut aussi entraîner des rashes cutanés rarement à l'origine d'une interruption du traitement (sauf urticaire aiguë ou apparition de signes de gravité). Il est nécessaire d'assurer une surveillance biologique des polynucléaires neutrophiles car le nelfinavir peut faire diminuer leur nombre. Il est utilisé à la posologie de 750 mg trois fois par jour ou 1250 mg deux fois par jour au cours des repas **[14] [15]**.

A.II.3.e) Le lopinavir :

Il est disponible depuis 2001 sous la forme combinée lopinavir/ritonavir de la spécialité KALETRA®. Ce produit entraîne fréquemment des troubles digestifs mais habituellement d'intensité modérée. Il peut être à l'origine d'hypercholestérolémies et d'hypertriglycéridémies importantes avec risque de pancréatite. Il faut donc surveiller les lipides plasmatiques et les signes de pancréatite. La posologie du KALETRA® est de 400/100 mg deux fois par jour **[14] [15]**.

A.II.3.f) Le fos-amprénavir :

Le fos-amprénavir est une prodrogue de l'amprénavir (inhibiteur non peptidique de la protéase du VIH). Il est disponible depuis 2004 sous le nom de spécialité TELZIR®. Cette molécule peut donner des rashes cutanés qui apparaissent souvent la deuxième semaine et disparaissent spontanément à la poursuite du traitement .Il existe néanmoins des formes graves. Le fos-amprénavir contient un radical sulfamide, il faut par conséquent, faire attention aux réactions croisées. Il est utilisé en association avec le ritonavir à la posologie de 700/100 mg deux fois par jour, pendant ou en dehors des repas **[14] [15]**.

A.II.3.g) L'atazanavir :

C'est un inhibiteur azapeptidique de la protéase du VIH. Il est disponible depuis 2004 sous le nom de spécialité REYATAZ®. Son principal effet secondaire est une hyperbilirubinémie non conjuguée (par inhibition de l'UDP-GT 1A1), avec ictère dose dépendant. Il est moins dyslipidémiant que les autres inhibiteurs de protéase. Il n'est pas recommandé de l'associer aux anti-ulcéreux (inhibiteurs de la pompe à protons) car l'absorption de l'atazanavir est diminuée par un pH gastrique augmenté. De plus, il est contre-indiqué avec de nombreux médicaments : les inducteurs enzymatiques (rifampicine et millepertuis), les substrats du cytochrome P 450 A4 à indice thérapeutique étroit (cisapride, pimozide, quinidine, bépripil, dérivés de l'ergot de seigle) et il est déconseillé avec les inhibiteurs de l'UDP-GT (indinavir). Il est habituellement utilisé en association au ritonavir, à la dose de 300/100 mg une fois par jour au cours des repas. Hors AMM, il est parfois proposé par certains spécialistes après un certain temps de traitement efficace à la dose de 400 mg une fois par jour **[14] [15]**.

A.II.3.h) Le tipranavir :

Il est disponible depuis 2005 sous le nom de spécialité APTIVUS®. Il est indiqué en association au ritonavir à faible dose chez l'adulte infecté par le VIH-1 et lourdement pré-traité, ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase. Ces principaux effets indésirables sont : une hépatotoxicité avec élévation des ALAT et des ASAT, des éruptions cutanées et des prurits, un risque de saignement (des cas d'hémorragies cérébrales ont été rapportés), des troubles digestifs et une hyperglycémie. Il entraîne de multiples interactions médicamenteuses. Il est déconseillé pendant la grossesse car il a été décrit une toxicité fœtale chez l'animal. Il est utilisé à la dose de 500 mg deux fois par jour en présence de nourriture (il est mieux toléré avec des aliments) associé à 200 mg de ritonavir deux fois par jour **[14] [15]**.

A.II.3.i) Le darunavir :

C'est un inhibiteur de protéase du VIH-1. Il est disponible depuis 2007 sous le nom de spécialité PREZISTA®. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de ce produit sont : des troubles digestifs, des rashes cutanés généralement modérés régressant spontanément (il contient un radical sulfonamide) et une élévation des triglycérides, du cholestérol, de l'acide urique, de l'amylase et de la lipase pancréatique. Il entraîne de multiples interactions médicamenteuses (associations à des inducteurs enzymatiques puissants ou associations à des médicaments métabolisés par le cytochrome P 450 3A et à index thérapeutique étroit). Il est co-administré avec du ritonavir. Sa posologie est de 800/100 mg une fois par jour chez les patients jamais traités et de 600/100 mg deux fois par jour chez les patients déjà traités. Cette molécule doit toujours être prise avec un repas (l'absorption est augmentée de 30% par les aliments) **[15]**.

A.II.4) Les inhibiteurs de fusion :

Les inhibiteurs de fusion inhibent le réarrangement structural de la gp-41 du VIH-1 en se liant spécifiquement à cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule-cible, et empêchant de ce fait l'ARN viral d'entrer dans la cellule-cible **[16]**. Le seul représentant actuel est l'enfuvirtide ou T20. Il est disponible depuis 2003 sous le nom de spécialité FUZEON®. Il est indiqué en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements classiques et à utiliser en association à d'autres anti-rétroviraux. Son inconvénient majeur est sa voie d'administration sous-cutanée, en sachant que la posologie est de 90 mg (ou 1 mL) deux fois par jour dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen. Les principaux effets indésirables de ce produit sont des réactions au site d'injection telles que des papules érythémateuses et une fréquence accrue d'infections bactériennes, en particulier de pneumonies **[14]** **[15]**.

A.II.5) Les antagonistes de co-récepteurs :

Les antagonistes de co-récepteur empêchent le VIH-1 de pénétrer dans les cellules humaines. Actuellement, il n'y a qu'un antagonisme du co-récepteur CCR5 : le maraviroc **[15]**.

Il est disponible depuis septembre 2007 sous le nom de spécialité CELSENTRI®. Il est indiqué en association avec d'autres anti-rétroviraux chez l'adulte déjà traité par des anti-rétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme uniquement CCR5. La détection du tropisme se fait avant de débuter le traitement sur un échantillon sanguin récent par un test (phénotypique ou génotypique) sensible et validé. Sa posologie est fonction des associations médicamenteuses. Les principaux effets indésirables rencontrés sont des diarrhées, des nausées, des céphalées, une élévation des ASAT et il pourrait diminuer la réponse immunitaire face à certaines infections (tuberculose active, infection fongique invasive). Il existe sous forme de comprimés pelliculés à 150 mg de maraviroc. Il peut être pris avec ou sans nourriture **[11] [15]**.

A.II.6) Les inhibiteurs de l'intégrase :

Les inhibiteurs de l'intégrase inhibent l'activité catalytique de l'intégrase du VIH, une enzyme codée par le VIH nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente (ou intégration) du génome du VIH dans le génome de la cellule-hôte au cours de la phase précoce de l'infection. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas diriger la production de nouvelles particules virales infectieuses et, par conséquent, l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale **[17]**. Il n'y a actuellement qu'un seul représentant de cette classe : le raltégravir.

Il est disponible depuis décembre 2007 sous le nom de spécialité ISENTRESS®. Il est indiqué en association avec d'autres anti-rétroviraux dans

le traitement de l'infection à VIH-1 chez des adultes déjà traités et ayant un ARN VIH plasmatique détectable sous traitement. Il existe sous forme de comprimé pelliculé contenant 400 mg de raltégravir. Ses principaux effets indésirables sont des vertiges, des troubles digestifs et une cytolyse hépatique. Il est important de préciser que le raltégravir est principalement métabolisé par glucuronidation et peut avoir des interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs de l'UGT 1A1. Il peut être pris au cours ou en dehors des repas **[11] [15]**.

A.II.7) Les formes combinées :

Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années en matière de simplification des traitements, avec très souvent un traitement en une seule prise quotidienne ou tout au plus deux fois par jour.

Les INTI recommandés sont désormais disponibles sous forme combinée au sein d'une même gélule ou comprimé avec par exemple TRUVADA® (ténofovir ; emtricitabine) ou KIVEXA® (abacavir ; lamivudine) qui s'administrent en une fois par jour et COMBIVIR® (lamivudine ; zidovudine) ou TRIZIVIR® (lamivudine ; zidovudine ; abacavir) qui s'administrent en une prise bi-quotidienne.

ATRIPLA®, disponible depuis 2008, est une forme combinée qui associe deux INTI (l'emtricitabine et le ténofovir) et un INNTI (l'efavirenz). Il se prend en une prise unique à jeun, le soir au coucher **[8]**.

B) DEUXIÈME PARTIE : LA TRANSMISSION DE LA MÈRE À L'ENFANT

La survie prolongée du VIH dans l'organisme infecté augmente le risque de transmission par voie sexuelle, sanguine ou périnatale **[18]**. La transmission materno-fœtale (TMF) du VIH est aujourd'hui la principale cause de contamination de l'enfant.

En France, le nombre d'accouchement de femmes séropositives serait d'environ 1 500 par an **[11]**.

B.I) TAUX DE TRANSMISSION :

En l'absence de traitements anti-rétroviraux, le taux de transmission de la mère à l'enfant est de 15 à 20 % pour le VIH-1 et de l'ordre de 2 % pour le VIH-2.

Actuellement, en France, le taux de TME est inférieur à 2 %. Cet important abaissement du taux de TME est dû à l'administration d'anti-rétroviraux à visée thérapeutique ou prophylactique chez la mère et à l'administration d'un traitement post-exposition à l'enfant **[12]**.

B.II) FACTEURS DE RISQUE DE TRANSMISSION :

Le risque est variable en fonction de différents facteurs maternels, fœtaux, viraux, ainsi que d'événements survenant pendant la grossesse **[19]**.

B.II.1) Les facteurs de risque maternels :

Le principal élément pronostique de la transmission mère-enfant est l'état immuno-virologique de la mère.

Sans traitement, le taux de TME est deux fois plus important en cas de symptômes cliniques liés au VIH, de CD4 inférieurs à 200 par mm³ ou si la charge virale (CV) est supérieure à 10 000 copies par mL **[19]**.

Le facteur le plus fortement lié au risque de TME est la CV **[19]**. En effet, le taux de transmission de la mère à l'enfant est de 7,3 % lorsque la CV dépasse 10 000 copies par mL, de 1,5 % lorsqu'elle est de 1 000 à 10 000 copies par mL, de 0,6 % lorsque la charge virale est inférieure à 1 000 copies par mL et de 0,3 % lorsque qu'elle est inférieure à 50 copies par mL **[14]**. Même si la CV maternelle initiale est basse, le traitement anti-rétroviral réduit le risque de transmission. Le risque de transmission est d'autant plus faible que la CV maternelle est basse, mais ce risque persiste malgré une CV faible, voire indétectable **[19]**.

Le risque de TME est très élevé lors de la primo-infection de la mère en raison de la CV maternelle très élevée du fait de la primo-infection et de l'absence d'anticorps maternels **[11]**.

Lorsque la mère est suivie et traitée, les facteurs de risque de TME sont principalement : une prise en charge tardive et une durée de traitement trop courte, des défauts d'observance ou une charge virale initiale élevée **[11]**.

B.II.2) Les facteurs de risque fœtaux :

La transmission dépend aussi de facteurs fœtaux tels que le poids de naissance du nouveau-né, le terme de la grossesse, le sexe du nouveau-né (plusieurs études ont observé un risque supérieur pour les filles que pour les garçons).

Dans les grossesses gémellaires, il existe une augmentation du risque de transmission pour le premier jumeau.

La compatibilité materno-fœtale HLA classe I augmenterait le risque de transmission **[19]**.

B.II.3) Les facteurs obstétricaux :

Les facteurs obstétricaux susceptibles d'augmenter le risque de TME sont le mode d'accouchement, un accouchement prématuré et surtout la rupture prématurée des membranes.

Le taux de TME est plus élevé en cas de fièvre pendant le travail ou de choriarniotite, ainsi que d'infection génitale associée pendant la grossesse.

En ce qui concerne la pratique d'une amniocentèse, il faut peser soigneusement les indications éventuelles. Le dépistage de la trisomie 21 doit être réalisé en privilégiant les modalités non invasives telles que la mesure de la clarté nucale à la douzième semaine d'aménorrhée ou la détection des marqueurs sériques maternels. Si l'amniocentèse est tout de même indiquée, elle devra être précédée d'une prophylaxie anti-rétrovirale débutée au moins 15 jours avant le geste et poursuivie jusqu'à l'accouchement **[11]**.

En cas de cerclage du col utérin, la même prophylaxie devra être mise en place.

Des gestes comme la version par manœuvres externes, l'amnioscopie, la mesure du pH ou la pose d'électrodes au scalp sont contre-indiqués **[20]**.

B.II.4) Les autres facteurs de risque :

Les caractéristiques du virus jouent un rôle dans sa transmission comme le démontre la moindre transmission du VIH-2 **[8]**. A ce jour, il n'a pas été établi de différence de taux de TME entre les sous-types du groupe M ou O.

La transmission de virus variants résistant à des anti-rétroviraux peut être un facteur de risque **[19]**.

B.III) MOMENTS ET MÉCANISMES DE TRANSMISSION :

La transmission materno-foetale a surtout lieu en fin de grossesse.

Elle n'a pas lieu au premier trimestre, rarement au second trimestre, sauf s'il s'agit d'une primo-infection maternelle, mais surtout en fin de grossesse (un

tiers des cas) et autour de l'accouchement (deux tiers des cas) **[19]**.

On ne connaît pas avec précision les mécanismes de la TME, mais elle peut se faire par voie ascendante ou par voie trans-placentaire.

Cette transmission peut avoir lieu à travers les muqueuses du fœtus et du nouveau-né lors d'une exposition par voie ascendante ou lors de son passage dans la filière génitale.

Il est important de noter que la présence du virus dans la filière génitale est variable selon les patientes et considérablement réduite sous traitement anti-rétroviral. On a aussi détecté le VIH dans les aspirations gastriques de 30% des nouveau-nés malgré une prophylaxie par zidovudine, et ce quel que soit le mode d'accouchement **[19]**.

La transmission par voie transplacentaire résulte de divers mécanismes. En effet, le placenta apparaît comme une barrière active au passage du virus mais peut être prise à défaut par différents mécanismes tels que l'infection du trophoblaste, le passage de cellules infectées ou de particules virales à travers la barrière trophoblastique et surtout les micro-transfusions lors de l'accouchement **[19]**.

Des complications obstétricales, en particulier la chorioamniotite patente ou des infections bactériennes latentes, peuvent favoriser la rupture prématurée des membranes et la contamination par voie ascendante, et entraîner des lésions placentaires favorisant le passage du virus par voie hématogène **[19]**. L'objectif du traitement préventif est donc de réduire la réplication virale maternelle pour diminuer la quantité de virus présente dans le sang maternel et les voies génitales au moment de l'accouchement **[8]**.

La transmission peut être post-natale par l'allaitement maternel. L'allaitement maternel correspond à un risque additionnel de transmission verticale de 15%. En effet, la charge virale dans le lait est corrélée à celle du plasma. Le mécanisme exact de la transmission par le lait maternel n'est à ce jour pas encore bien compris. Le contact avec les muqueuses du nourrisson serait en

cause, notamment les brèches de la muqueuse intestinale **[21]**.

Le risque de contamination postnatale de type « horizontal » est tout à fait exceptionnel en France, mais des observations récentes ont attiré l'attention sur le risque potentiel de contamination au cours de pratiques maternelles de pré-mastication de l'alimentation du nourrisson **[11]**.

B.IV) PATHOLOGIES :

B.IV.1) Risque pour la femme ou la mère :

Dans les pays industrialisés, la grossesse n'est pas un facteur aggravant l'évolution de l'infection par le VIH. En effet, le risque de progression vers le SIDA ou le décès n'est pas augmenté par la survenue d'une grossesse. La grossesse est même, dans certains cas, une occasion pour la femme d'accéder aux soins et de s'impliquer dans la prise en charge de sa santé. La grossesse n'a pas d'effet sur la charge virale plasmatique sinon une hémodylution physiologique qui diminuerait donc la numération absolue des CD4, mais ne modifie pas leur pourcentage **[11] [19]**.

B.IV.2) Risques pour la grossesse :

Il y aurait une fréquence supérieure d'accouchements prématurés et d'hypotrophies fœtales chez les femmes infectées par le VIH que dans la population générale. Un déficit immunitaire profond est un facteur de risque de complications obstétricales.

Les anti-rétroviraux ont un effet paradoxal sur la grossesse : la correction d'un déficit immunitaire joue un rôle bénéfique tandis que les multi-thérapies augmenteraient le taux d'accouchements prématurés (prématurité modérée, sans conséquence grave, qui n'entraînerait pas un risque accru de TME du VIH). En effet, une relation entre multi-thérapies et augmentation du taux

d'accouchement prématuré à été retrouvée dans plusieurs cohortes mais reste controversée.

Les anti-protéases augmentent le risque de diabète gestationnel **[11] [19]**.

B.IV.3) Infection de l'enfant par le VIH :

Dans son ensemble, la maladie de l'enfant n'est guère différente de celle de l'adulte. Le déficit immunitaire lié à la réplication du VIH conduit aux mêmes complications infectieuses. La différence avec l'adulte réside dans l'existence de deux profils évolutifs différents dont l'un est associé à une encéphalopathie sévère **[11] [19]**.

B.IV.3.a) La forme rapidement évolutive :

La forme rapidement évolutive concerne environ 15 % des enfants infectés et se caractérise par la constitution d'un SIDA en 3 à 15 mois avec une encéphalopathie sévère liée au VIH dans 70 à 80 % des cas et des infections précoces **[11] [19]**. Les premiers symptômes, notés entre un et trois mois, sont une hépatosplénomégalie ou des adénopathies. Les complications infectieuses de type opportunistes (mycose œsophagienne ou pneumocystose pulmonaire, le plus souvent) sont précoces voire inaugurales. La complication spécifique de cette situation est l'encéphalopathie VIH. Cette encéphalopathie se caractérise par une spasticité des membres, une hypotonie axiale et une non-progression du périmètre crânien et des acquisitions **[18] [19]**. En l'absence de traitement, le décès survient généralement avant l'âge de quatre ou cinq ans. La détection dès la naissance du virus (signe d'une contamination *in utero*) est associée statistiquement à un risque plus élevé de formes précoces et sévères **[19]**.

B.IV.3.b) La forme lentement évolutive :

La forme lentement évolutive touche environ 85 % des enfants infectés et se

caractérise par un délai d'apparition du SIDA de deux à plus de dix ans en l'absence de traitement. Les perturbations immunitaires significatives n'apparaissent qu'après plusieurs années d'évolution. La symptomatologie clinique peut débuter avant six mois, sous forme d'une poly-adénopathie, avec ou sans hépato-splénomégalie, mais ces symptômes restent stables ou disparaissent pour faire place à une longue période asymptomatique. Les complications infectieuses suivent la lente dégradation du statut immunitaire. Des infections bactériennes, ORL ou bronchiques, sont observées dans un premier temps puis, lorsque le taux de CD4 est effondré, surviennent des infections opportunistes identiques à celles de l'adulte. C'est souvent dans cette forme évolutive que sont observées les atteintes viscérales non infectieuses telles qu'une pneumopathie interstitielle lymphoïde, une néphropathie, une cardiopathie ou une pathologie tumorale lymphomateuse. L'atteinte neurologique ne prend jamais ici la forme de l'encéphalopathie du nourrisson, mais correspond plutôt à ce qui est observé chez l'adulte en situation de déficit immunitaire sévère.

Cette forme correspond majoritairement à une contamination *per partum* **[19]**.

Les formes pauci-symptomatiques représentent environ 70 % des cas et les formes asymptomatiques sont rares (5 à 10 %) **[11]**.

En cas d'infection par le VIH, la prévention des infections opportunistes ainsi qu'un traitement anti-rétroviral sont mis en route. Le programme de vaccinations peut être entrepris avec tous les vaccins inactivés. Le BCG est contre-indiqué **[11]**.

B.V) DIAGNOSTIC CHEZ L'ENFANT :

Le diagnostic de l'infection VIH chez un enfant, de moins de 18 mois, né de mère séropositive, se fait par détection du virus par PCR (amplification

génomique) car les anticorps présents proviennent de sa mère. La recherche du virus peut se faire par PCR ADN-VIH-1 à partir des cellules sanguines, ou par PCR ARN-VIH-1 plasmatique (la sensibilité de ces deux marqueurs est équivalente) **[11]**. La PCR VIH est effectuée à la naissance, puis à 1, 3 et 6 mois.

Pour affirmer qu'un enfant n'est pas infecté, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois et en l'absence de traitement anti-rétroviral de l'enfant. En cas d'allaitement maternel, il est nécessaire de rechercher l'infection dans les trois mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement.

Pour affirmer qu'un enfant est infecté, il faut deux prélèvements positifs, en sachant qu'un résultat positif à la naissance est en faveur d'une infection *in utero*, et qu'un résultat positif plus tardivement est en faveur d'une infection *en per partum* **[11]**.

B.VI) TRAITEMENT :

B.VI.1) De la mère en prévention de la TME :

L'obtention d'un taux indétectable au dernier trimestre et à l'accouchement est le moyen le plus efficace de prévention de la TME.

L'objectif du traitement anti-rétroviral chez une femme enceinte est donc la suppression de la réplication virale au dernier trimestre et à l'accouchement afin de réduire au maximum le risque de TME du VIH.

L'objectif est de prévenir le mieux possible la TME, tout en limitant les risques de résistance et de toxicité pour la mère et pour l'enfant, d'où l'utilisation, depuis plusieurs années, de multi-thérapies dans cette indication, quel que soit l'état immuno-virologique de la femme.

Deux cas de figure peuvent alors se présenter : la femme est déjà sous traitement anti-rétroviral ou ne l'est pas **[11] [12]**.

B.VI.1.a) La mère est déjà sous traitement anti-rétroviral :

Si la grossesse survient chez une femme qui reçoit déjà un traitement anti-rétroviral, le traitement doit être poursuivi car il est nécessaire pour la santé de la femme. Si ce traitement est efficace (CV inférieure à 50 copies par mL) et bien toléré, il n'y a pas lieu de l'interrompre même transitoirement, mais certaines molécules devront être remplacées en raison de leur toxicité ou de leur tératogénicité potentielle. Les molécules toxiques ou tératogènes sont l'efavirenz (tératogène) qui sera remplacé par un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP/r), l'association de trois INTI (risque de toxicité mitochondriale chez l'enfant) dont l'un d'entre eux doit être remplacé par un IP. Le ténofovir pourra être remplacé par la zidovudine ou poursuivi. Lorsque le traitement est inefficace, il doit être adapté au génotype de résistance, au besoin en utilisant des molécules habituellement non utilisées pendant la grossesse **[11]**.

B.VI.1.b) La mère ne reçoit pas d'anti-rétroviraux :

La grossesse survient chez une femme ne recevant pas de traitement. Il peut s'agir d'une femme découvrant sa séropositivité VIH à l'occasion de la grossesse, d'une femme séropositive connue mais non suivie, ou d'une femme suivie mais sans traitement **[11]**.

Deux situations sont alors à distinguer: la mère a besoin ou non de traitement pour elle-même.

B.VI.1.b.i) La mère n'a pas besoin de traitement pour elle-même :

Si la femme n'a pas besoin de traitement pour elle-même (CD4 supérieurs à 500 par mm³ et patiente asymptomatique) le traitement préventif de TME sera débuté au cours du second trimestre, afin d'obtenir une charge virale

indéfectable dans le troisième trimestre et avant l'accouchement.

Il est recommandé de commencer le traitement dès le début du second trimestre (à partir de 14 semaines d'aménorrhée (SA)) en présence d'un facteur de risque d'accouchement prématuré (antécédent de prématurité, grossesse gémellaire, toxicomanie et colonisation du col) ou si la charge virale maternelle est élevée (de l'ordre de 100 000 copies par mL ou plus).

Lorsque la charge virale est moins élevée, et en l'absence de risque d'accouchement prématuré, il est recommandé soit de débiter précocement le traitement à partir de 14 SA pour permettre d'alléger la prophylaxie périnatale, soit de différer le traitement pendant la grossesse jusqu'à 26 SA **[11]**.

B.VI.1.b.ii) La mère a besoin d'un traitement pour elle-même :

Si la femme a besoin de traitement, pour elle-même, au moment de la découverte de la grossesse (symptômes cliniques ou diminution du taux de CD4), le traitement anti-rétroviral est débuté dès que possible.

Le traitement doit alors être instauré rapidement en expliquant clairement ses bénéfices à la patiente **[11]**.

B.VI.1.b.iii) Les traitements à instaurer :

Il s'agit habituellement d'une tri-thérapie de 2 INTI et 1 IP/r.

Les 2 INTI recommandés en première intention sont la zidovudine et la lamivudine et, bien que les données concernant le ténofovir pendant la grossesse soient encore insuffisantes pour le recommander en première intention, son utilisation est possible. L'initiation de l'abacavir est aussi une alternative possible, après recherche préalable de l'allèle HLA B*57-01.

L'association de 3 INTI n'est pas recommandée pour des raisons d'efficacité et à cause du risque additif de toxicité mitochondriale pour l'enfant. Le choix de l'IP repose sur les molécules les plus anciennes pour lesquelles on dispose de données cliniques : lopinavir/r, saquinavir/r, indinavir/r. Le nelfinavir n'est plus

utilisé. On ne dispose pas de données suffisantes sur les IP plus récents : atazanavir/r, fosamprenavir/r, tipranavir/r et darunavir/r. Toutefois, ces molécules peuvent être prescrites chez une femme enceinte, en raison des données de tolérance chez l'adulte **[11]**.

Dans le cas particulier d'une femme ayant une charge virale initiale très faible permettant d'atteindre facilement une charge virale indétectable, certains experts considèrent qu'il est licite de limiter l'exposition médicamenteuse en proposant une mono-thérapie par zidovudine **[11]**.

Les résultats de l'essai thérapeutique ANRS 135 Primeva évaluant la monothérapie de lopinavir/r pendant la grossesse sont attendus en 2011 **[11]**.

L'initiation d'une tri-thérapie incluant un INNTI n'est pas recommandée si d'autres choix sont possibles. La névirapine comporte un risque de toxicité hépatique et/ou cutanée et l'efavirenz est contre-indiqué au premier trimestre de grossesse pour son risque tératogène **[11]**.

B.VI.1.b.iv) Prise en charge tardive :

En cas d'une prise en charge tardive, qu'il s'agisse d'une femme mal suivie, dépistée tardivement, non traitée, non observante ou en situation d'échec thérapeutique, la situation nécessite la mise en route rapide d'une prophylaxie, dont le degré d'urgence dépend du moment de la prise en charge.

Pour les femmes dépistées tardivement :

- au troisième trimestre, un traitement sera mis en route sans retard après test de confirmation et information de la femme,
- à l'approche du terme, le traitement peut être débuté rapidement après le dépistage en informant la patiente, sans attendre les résultats du test de confirmation et du bilan immunovirologique.

Une tri-thérapie associant deux INTI (zidovudine et lamivudine) et un IP/r (lopinavir/r) est recommandée. L'utilisation de l'enfuvirtide, voire du

raltégravir, se discutera au cas par cas, en fonction de l'intensité et de la rapidité de l'effet virologique attendu.

Une césarienne programmée est conseillée à 38 SA, ou dès que possible lorsque la grossesse est plus avancée, car le délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant.

Pendant le travail (à terme ou lors d'un accouchement prématuré), le dépistage peut être réalisé par un test VIH rapide, y compris en salle d'accouchement. La perfusion de zidovudine sera associée à l'administration de névirapine en mono-dose chez la mère.

Cependant, pour éviter le risque de résistance à la névirapine, il est important de prescrire chez la femme une multi-thérapie pendant au moins 2 semaines en post-partum, même en l'absence d'indication thérapeutique pour elle.

Dans tous les cas où le traitement est débuté trop tardivement pour obtenir un contrôle virologique, un traitement post-exposition intensifié est recommandé chez l'enfant **[11]**.

B.VI.1.b.v) Infection par le VIH-2 :

En cas d'une infection par le VIH-2, la charge virale est spontanément basse. Les cas de transmission mère-enfant sont donc rares. Il n'y a pas de consensus sur le traitement de prévention de la transmission mère-enfant du VIH-2 lorsque la mère ne présente pas d'indication thérapeutique pour elle-même, mais les experts recommandent de mettre en place une prophylaxie (par la zidovudine en monothérapie, pour certains) sans césarienne programmée systématique, associée à une perfusion de zidovudine pendant le travail, et à un traitement de l'enfant par zidovudine pendant 4 semaines.

En cas d'indication maternelle, de charge virale VIH-2 détectable avant l'accouchement ou de séroconversion pendant la grossesse, une tri-thérapie associant deux INTI (zidovudine et lamivudine) et un IP/r (lopinavir/r) est recommandée. Il faut souligner que le VIH-2 est naturellement résistant aux INNTI, et présente une sensibilité moindre que le VIH-1 à certains IP/r **[11]**.

B.VI.2) Durant l'accouchement :

B.VI.2.a) Prophylaxie pendant l'accouchement :

La perfusion de zidovudine pendant l'accouchement fait partie de la prophylaxie de la TME quel que soit le traitement anti-rétroviral pendant la grossesse.

La posologie est une dose de charge de 2 mg/kg en 1 h, puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/h pendant le travail ou la césarienne jusqu'au clampage du cordon. Le débit peut être accéléré en cas d'urgence **[11]**.

La perfusion systématique de zidovudine sera sûrement bientôt rediscutée selon les différents cas au vu des données actuelles.

L'administration de la névirapine *intra-partum* se limite aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement **[11]**.

B.VI.2.b) Choix du mode d'accouchement :

La césarienne programmée n'est pas conseillée lorsque la charge virale est indétectable à 36 semaines d'aménorrhée car elle peut exposer la mère à des complications, notamment infectieuses. L'accouchement s'effectuera alors par voie basse. Elle doit être réalisée en cas d'indication obstétricale.

La césarienne programmée à 38 SA est recommandée lorsque la charge virale maternelle n'est pas contrôlée. On recommande une césarienne si la CV est supérieure 400 copies par mL à 36 SA.

Chez une femme dont la charge virale est mal contrôlée en début de travail ou après une rupture prématurée des membranes, la décision d'une césarienne en urgence peut être justifiée si l'accouchement ne paraît pas proche **[11]**.

B.VI.2.c) Prise en charge du nouveau-né en salle de travail :

À la naissance, on propose souvent de baigner le nouveau-né. L'utilisation d'un

antiseptique virucide dans ce bain, tel qu'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à 0,06 % diluée au 1/2 pour un bain d'environ 1 à 2 minutes, peut être effectuée, mais sans documentation de son intérêt. Une désinfection oculaire est habituellement réalisée en salle de travail. L'aspiration gastrique doit être la moins traumatique possible compte tenu de la présence documentée de virus dans l'estomac ou les sécrétions naso-pharyngées du nouveau-né (on retrouve le virus dans 30 % des cas) **[11]**.

B.VI.3) Traitement prophylactique de l'enfant :

Après la naissance de l'enfant, le traitement anti-rétroviral prophylactique est poursuivi.

Cette prévention post-natale est indiscutable en cas de traitement maternel sub-optimal, mais son utilité est controversée lorsque la mère a reçu une tri-thérapie prolongée et efficace, et que sa CV était indétectable à l'accouchement.

Dans le doute, le traitement par zidovudine en monothérapie est recommandé chez le nouveau-né. La connaissance sur l'usage en période néonatale des autres molécules est encore extrêmement réduite, limitée à la lamivudine, à la névirapine en dose unique et au nelfinavir.

La stavudine bénéficie d'une AMM chez les nouveau-nés infectés mais elle est peu employée car très toxique. L'utilisation des autres molécules est possible, mais se fait avec de réelles incertitudes en termes de doses optimales et de tolérance **[11]**.

Différentes situations sont possibles :

B.VI.3.a) Nouveau-né à terme avec faible risque de transmission :

Les nouveau-nés à terme dont les mères ont reçu un traitement prophylactique optimal durant la grossesse, avec une CV à l'accouchement inférieure à 1 000

copies par mL, et dont l'accouchement s'est déroulé sans complication recevront le traitement de référence : la zidovudine en monothérapie. Ce traitement est débuté le plus tôt possible à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 heures ou à la dose de 4 mg/kg deux fois par jour (qui facilite l'observance). La voie intra-veineuse peut être utilisée (1,5 mg/kg toutes les 6 heures ou 3 mg/kg toutes les 12 heures) si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale.

Une réduction de la durée du traitement préventif de 6 à 4 semaines est acceptable (des données préliminaires de certaines cohortes européennes ne montrant pas d'augmentation de la transmission lors d'un traitement de 4 semaines) **[11]**.

B.VI.3.b) Nouveau-né à terme avec risques élevés de transmission : renforcement du traitement préventif :

Le renforcement du traitement préventif de la TME chez le nouveau-né est recommandé si la mère n'a pas reçu de prévention durant la grossesse, et est à considérer si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse, si la CV maternelle reste élevée (supérieure à 1 000 copies par mL) à l'accouchement et en cas de facteurs de risque concernant les conditions d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, chorio-amnionite, hémorragie, blessure du nouveau-né durant l'extraction).

Trois schémas de renforcement peuvent être proposés pendant 4 semaines :

- l'association zidovudine/lamivudine/lopinavir,
- l'association zidovudine/lamivudine, et névirapine en dose unique à la naissance,
- et l'association zidovudine/lamivudine, et névirapine en une prise quotidienne pendant 15 jours.

En sachant que les deux derniers schémas entraînent un risque d'induction rapide de mutations de résistance à la névirapine en cas d'infection du nourrisson, justifiant la poursuite de la bi-thérapie (zidovudine/lamivudine)

au moins 15 jours après la dernière prise de névirapine.

Actuellement, il est impossible de privilégier une option par rapport à l'autre en termes de toxicité et/ou d'efficacité **[11]**.

B.VI.3.c) Le nouveau-né prématuré :

Chez le nouveau-né prématuré de moins de 35 SA, il est nécessaire d'adapter les doses de zidovudine à 2 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale ou 1,5 mg/kg toutes les 12 heures par voie intraveineuse en passant à la dose de 2 mg/kg toutes les 8 heures au bout du quinzième jour de vie du nouveau-né, si le terme était supérieur ou égal à 30 SA **[11]**.

Une augmentation de la fréquence des entérocolites ulcéro-nécrosantes a été rapportée chez les nouveau-nés prématurés de mères séropositives pour le VIH. Cette augmentation est sûrement due à la suspension de zidovudine très osmolaire. Il est donc recommandé de diluer cette suspension au 1/10 avant de l'administrer par voie orale à un nouveau-né prématuré **[11]**.

La prématurité est associée à un risque accru d'infection de l'enfant. L'analyse récente des données de la cohorte EPF suggère un risque plus élevé dès que la charge virale plasmatique maternelle à l'accouchement dépasse 500 copies par mL pour les prématurés de moins de 33 SA. Le choix des molécules est encore plus limité et seule la pharmacocinétique de la zidovudine a été précisément évaluée dans ce contexte. L'immaturité de nombreux systèmes enzymatiques est susceptible d'influencer largement le métabolisme des anti-rétroviraux. En outre, la voie orale n'est pas toujours possible. Seule la zidovudine est disponible en forme intraveineuse, associée éventuellement à la névirapine orale dont l'intérêt est alors la possibilité d'administration en dose unique, avec toutefois le risque d'induction de mutations de résistance.

Chez le prématuré, l'intensification du traitement est recommandée en cas de terme inférieur à 33 SA associé à une charge virale maternelle à l'accouchement supérieure à 500 copies par mL, ou en cas de terme supérieur à 33 SA associé à un risque élevé de transmission.

Si la voie orale n'est pas possible, on utilisera l'association de la zidovudine par voie IV pendant 4 semaines à une dose unique de névirapine orale.

Si la voie orale est possible, on conseille l'association zidovudine/lamivudine pendant 4 semaines associée à la névirapine (pendant 2 semaines ou en dose unique). Le lopinavir/r est contre-indiqué **[11]**.

B.VI.3.d) Résistance du virus maternel aux anti-rétroviraux :

La mise en évidence d'un virus résistant aux anti-rétroviraux chez la mère peut justifier dans certaines situations une prophylaxie différente de la monothérapie par la zidovudine.

Le type de prévention postnatale pour le nouveau-né sera individualisé, au cas par cas, avec le virologue et le pédiatre d'un centre de référence **[11]**.

Parmi les différentes situations, peuvent être distinguées :

- les cas de résistance du virus maternel à la zidovudine avec une charge virale plasmatique maternelle inférieure à 50 copies par mL à l'accouchement : la prophylaxie restera celle de référence (par zidovudine en monothérapie).

- les cas de résistance à la zidovudine avec une charge virale plasmatique maternelle comprise entre 50 copies par mL et 1 000 copies par mL à l'accouchement : on discutera au cas par cas l'intensification de la prophylaxie postnatale avec un expert virologue et pédiatre.

- les cas de résistance à d'autres molécules que la zidovudine, avec une charge virale plasmatique maternelle comprise entre 50 copies par mL et 1 000 copie par mL à l'accouchement : la prophylaxie se fera par la zidovudine en mono-thérapie.

Lors des cas de résistance avec une charge virale plasmatique maternelle supérieure à 1 000 copies par mL à l'accouchement et quel que soit le profil de résistance, on discutera au cas par cas l'intensification de la prophylaxie postnatale avec des experts virologues et pédiatres **[11]**.

B.VI.3.e) Nourrisson de mère infectée par le VIH-2 :

Bien que le taux de transmission du VIH-2 soit faible en dehors de tout traitement préventif, les experts recommandent, par analogie avec le VIH-1, la prévention par la zidovudine pendant 4 semaines chez le nouveau-né en complément de la prévention pendant la grossesse et l'accouchement. Il n'y a toutefois pas de données ni de consensus autour de cette question. Le traitement préventif renforcé s'impose en cas de primo-infection maternelle en fin de grossesse ou de charge virale maternelle élevée. On tiendra compte de la susceptibilité spécifique du VIH-2 aux anti-rétroviraux, en particulier l'inefficacité de la névirapine et la moindre sensibilité à certains IP **[11]**.

B.VI.4) L'allaitement :

L'allaitement maternel est contre-indiqué.

Des études récentes en Afrique montrent qu'un traitement anti-rétroviral chez la mère ou chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement diminue fortement le risque de transmission par le lait, mais ne le supprime pas. L'allaitement artificiel reste la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale par l'allaitement et n'entraîne pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays industrialisés **[21]**.

B.VII) TOLÉRANCE DES ANTI-RÉTROVIRAUX PENDANT LA GROSSESSE CHEZ LA MÈRE, ET CHEZ L'ENFANT :

B.VII.1) Les INTI :

B.VII.1.a) Pour la mère :

Les INTI entraînent une toxicité mitochondriale avec un risque, pour la femme

enceinte comme pour les autres patients traités par cet anti-rétroviral, de développer des neuropathies périphériques, des myosites, des pancréatites, une stéatose hépatique ou une acidose lactique.

Des cas d'acidose lactique avec stéatose et/ou pancréatite au cours du troisième trimestre de grossesse ont été décrits chez des femmes traitées surtout par l'association stavudine et didanosine. Cette association est désormais contre-indiquée pendant la grossesse.

La zidovudine présente sa toxicité habituelle, notamment des anémies et des neutropénies.

Le risque d'hypersensibilité de l'abacavir n'est pas majoré pendant la grossesse.

Les données de tolérance de l'emtricitabine pendant la grossesse sont encore limitées, mais la bonne tolérance de la lamivudine, proche de cette molécule, est plutôt rassurante.

La tolérance du ténofovir durant la grossesse est encore en cours d'évaluation notamment sur le plan rénal **[11][20]**.

B.VII.1.b) Pour l'enfant :

La zidovudine, la stavudine, l'abacavir et le ténofovir ont des tests de tératogénicité positifs chez l'animal, mais les études ne montrent aucune augmentation du risque malformatif après exposition à ces anti-rétroviraux. La zidovudine entraîne fréquemment des anémies ou des neutropénies. Elles sont en général réversibles à l'arrêt de la prophylaxie mais une inhibition modérée et durable de l'hématopoïèse sur plusieurs années a été mise en évidence dans différentes cohortes. Cette inhibition de l'hématopoïèse évoque une atteinte de la cellule souche hématopoïétique.

On observe fréquemment une hyperlactatémie (marqueur d'une toxicité mitochondriale) isolée ou associée à une élévation des LDH, des CPK, des transaminases et/ou de la lipase. Cette hyperlactatémie est le plus souvent asymptomatique. Elle peut être à l'origine d'une symptomatologie neurologique avec hypertonie, retard cognitif, convulsions et troubles du comportement.

Des études de phase II ont été réalisées avec le ténofovir au moment de l'accouchement. Ces études suggèrent une bonne tolérance chez le fœtus. Cependant il n'a pas été mené d'exploration sur les enfants exposés pour étudier la tolérance osseuse et rénale, bien qu'une toxicité rénale et des troubles de l'ossification soient suspectés.

On a observé une incidence anormalement élevée de tumeurs cérébrales chez les enfants exposés à la didanosine en période prénatale.

Les INTI auraient une possible génotoxicité puisqu'ils interagissent avec l'ADN humain **[11][20]**.

B.VII.2) Les INNTI :

B.VII.2.a) Pour la mère :

Dans les premières semaines de traitement, la névirapine entraîne un risque de toxidermie et d'hépatotoxicité. Ce risque est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. Des cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés lors de l'introduction de cette molécule durant la grossesse.

L'initiation de ce traitement est donc contre-indiquée pendant la grossesse. Si le traitement est déjà en cours et bien toléré au début de la grossesse, il peut être poursuivi avec une surveillance étroite de la patiente **[11][20]**.

B.VII.2.b) Pour l'enfant :

Le seul anti-rétroviral formellement contre-indiqué pendant la grossesse est l'efavirenz car il a un risque tératogène avéré (risque malformatif pour le système nerveux central) avec plusieurs cas d'anomalies du tube neural rapportées. En effet, on a observé la survenue de microcéphalies et de microphthalmies chez le singe.

La névirapine passe bien la barrière placentaire. Les effets sur le fœtus sont encore inconnus en cas d'emploi continu durant la grossesse **[11][20]**.

B.VII.3) Les IP :

B.VII.3.a) Pour la mère :

Les IP peuvent être à l'origine d'hyperglycémies potentialisant le développement d'un diabète gestationnel ou d'une intolérance au glucose à minima.

Une toxicité hépatique peut survenir avec tous les IP y compris le ritonavir **[11][20]**.

B.VII.3.b) Pour l'enfant :

Le passage trans-placentaire est faible avec les IP (15 à 20 % des concentrations maternelles lorsqu'ils sont potentialisés par le ritonavir) mais il diffère selon les molécules et les individus.

Les résultats des tests de tératogénicité animale ont révélé des effets tératogènes inexistantes ou non significatifs. De plus, aucune malformation morphologique n'a été signalée jusqu'à présent.

Les données de tolérance sont insuffisantes pour les IP récents (darunavir, atazanavir et tipranavir), alors que les données s'accroissent pour les plus anciens.

En cas de traitement par l'atazanavir, si la mère présente une hyperbilirubinémie, il y a un risque d'hyperbilirubinémie chez le nouveau-né car il y a un passage trans-placentaire de la bilirubine libre **[11][20]**.

B.VII.4) Les IF :

L'emfuvirtide ne traverse pas la barrière placentaire.

Les données montrent une absence de tératogénicité.

Il n'y a encore aucune donnée de tolérance pendant la grossesse **[11]**.

B.VII.5) Les inhibiteurs d'intégrase :

Actuellement, il n'y a aucune donnée disponible. On sait uniquement qu'il y a un passage placentaire chez l'animal **[11]**.

B.VII.6) Les antagonistes du co-récepteur CCR5 :

Il n'y a pas encore de données concernant leur utilisation durant la grossesse **[11]**.

B.VII.7) Surveillance des enfants exposés pendant la grossesse :

On effectue une surveillance biologique de l'enfant à la naissance puis au premier, troisième, sixième, douzième, dix-huitième et vingt-quatrième mois. Cette surveillance est hématologique et biochimique (ASAT, ALAT, lipase, CPK, LDH). Le rythme peut être modifié selon les circonstances et la symptomatologie. La constatation d'une perturbation significative peut conduire à l'arrêt du traitement ou son remplacement par une autre molécule en cas de risque élevé de transmission.

Tout événement clinique inexplicé doit faire l'objet d'une investigation approfondie et d'une déclaration au centre de pharmacovigilance régional et au centre de coordination de l'EPF (pour les nourrissons inclus dans l'EPF).

Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois.

Ce suivi est poursuivi autant que nécessaire en cas de symptomatologie inexplicée, notamment neurologique **[11]**.

C) TROISIÈME PARTIE : ÉVOLUTION DES RECOMMANDATIONS DE PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DE LA MÈRE A L'ENFANT DU VIH DE 1996 À 2010.

Cette partie concerne uniquement les recommandations françaises. Selon les années les recommandations européennes ou internationales étaient identiques ou légèrement différentes des recommandations françaises.

En France, les recommandations nationales émanent d'un groupe d'expert et évoluent au rythme d'environ tous les 2 ans. Les recommandations concernant la prévention de la TME du VIH, n'ont été publiées qu'à partir de 1996.

Ces recommandations seront illustrées de cas cliniques. Ces cas cliniques n'ont été recueillis qu'au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, donc il manque les données concernant l'accouchement qui sont dans les dossiers de gynécologie et les données précises concernant l'enfant qui sont dans les dossiers de pédiatrie.

Avant 1994, il n'y avait aucune recommandation concernant la prise en charge des patientes séropositives enceintes et aucune prophylaxie de transmission de la mère à l'enfant.

A la fin des années 80, le risque de contamination de l'enfant était évalué à près de 50 %. On ignorait les périodes de la grossesse les plus à risque (le second trimestre était alors très suspecté) et les risques de l'allaitement maternel étaient encore mal évalués [22].

Les médecins réagissaient sans consensus selon leurs convictions personnelles, sans laisser toujours le choix à leurs patientes de poursuivre ou non leur grossesse :

" L'interruption de grossesse était toujours proposée, voire imposée, souvent

tardivement et dans une ambiance de drame " [22].

A cette même époque, la prise en charge des nourrissons infectés était encore tardive. En effet, il fallait attendre 18 mois (présence des anticorps maternels jusqu'à 18 mois dans le sérum du nourrisson) pour établir un diagnostic d'infection du nourrisson ou pouvoir rassurer les parents [22].

C.I) UN PAS DÉCISIF : LES RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE FRANCO AMÉRICAIN ACTG 076 / ANRS 024 :

L'essai clinique ACTG 076 / ANRS 024 était un essai randomisé et contrôlé contre placebo et en double insu ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la zidovudine dans la diminution des risques de TMF du VIH-1. Cet essai clinique avait débuté en octobre 1991.

Les patientes incluses étaient des femmes enceintes séropositives ayant des CD4 supérieurs à 200 par mm³ et n'ayant pas reçu de zidovudine au début de leur grossesse.

Le protocole thérapeutique de cette étude était composé de trois phases :

- La première correspondait à 500 mg de zidovudine par jour en 5 prises par voie orale chez la femme enceinte et était débutée entre 14 et 34 semaines d'aménorrhée.

- La seconde correspondait à la perfusion de zidovudine à la mère durant l'accouchement en bolus de 2 mg/kg sur une heure puis d'1mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon.

- La troisième phase correspondait à 2 mg/kg en sirop toutes les 6 heures pendant 6 semaines chez le nouveau-né.

En février 1994, les résultats de la première analyse intermédiaire ont conduit le Comité indépendant à arrêter l'essai en raison de l'efficacité de la zidovudine versus placebo.

En effet, le taux de transmission était de 25,5% dans le groupe traité par placebo tandis qu'il était de 8,3% dans le groupe traité par zidovudine. Le

traitement par zidovudine permettait donc de réduire de 2/3 le risque de transmission mère-enfant **[23] [24]**.

Le traitement était bien toléré chez les mères et leurs nourrissons, à l'exception de quelques anémies modérées. En effet, à la naissance, le taux d'hémoglobine des nouveau-nés était plus bas dans le groupe zidovudine que dans le groupe placebo. Ce problème se résorbait en 6 semaines après l'arrêt de la zidovudine **[23] [24]**.

Ces résultats, jugés suffisamment robustes par différents groupes d'experts, ont entraîné la recommandation de ce traitement, dans les mêmes conditions que l'essai, aux Etats-Unis et en France.

Indiscutablement, il s'agissait du pas le plus décisif dans la prévention de la transmission materno-foétale **[23] [24]**.

C.II) RECOMMANDATIONS EN 1996 :

C.II.1) Quelques chiffres :

En 1996, 1000 à 1200 grossesses avaient débuté chez des femmes atteintes du VIH. La majorité de ces femmes connaissaient leur séropositivité (94 %). La moitié de ces femmes choisirent alors de poursuivre leur grossesse. Ce qui représentait 500 à 600 grossesses par an.

Quarante pour cent de ces femmes étaient d'origine africaine.

Cinquante pour cent de ces femmes avaient des CD4 supérieurs à 500 par mm³, 35 % entre 200 et 500 CD4 par mm³ et 15 % en dessous de 200 CD4 par mm³.

Le taux de TMF se situait autour de 5 % chez les femmes traitées et autour de 14 % chez les femmes non-traitées **[24]**.

C.II.2) Les nouveautés :

L'efficacité du traitement préventif par la zidovudine avait été confirmée par

deux études de cohorte aux Etats-Unis et dans le cadre de la cohorte mère-enfant en France.

Au sein de cette cohorte, entre 1994 et 1995, 80 % des femmes enceintes avaient reçu la zidovudine dans des conditions proches de l'essai ARNS 024. Cette cohorte avait confirmé l'efficacité du traitement préventif avec un taux de TME de 5 % chez les femmes traitées et de 14 % chez les femmes non-traitées.

Cette cohorte avait aussi permis d'obtenir trois résultats complémentaires de l'essai clinique ACTG 076 / ANRS 024 :

- Premièrement, elle prouvait que la zidovudine était efficace (dans la prévention de la TME) chez les femmes ayant des CD4 inférieurs à 200 par mm³. En effet, elle trouvait un taux de TME de 15 % chez les femmes traitées versus 36 % chez les femmes non-traitées.

- Deuxièmement, cette cohorte montrait que le taux de transmission était de 5 % chez les femmes traitées quelle que soit la voie de l'accouchement (voie basse ou césarienne).

- En troisième lieu, cette cohorte montrait que la zidovudine n'avait pratiquement aucune efficacité sur le taux de TMF chez les femmes pré-traitées par la zidovudine durant une période supérieure à 6 mois avant la grossesse. Sûrement à cause des phénomènes de résistance.

Il est intéressant de noter qu'un registre des femmes ayant reçu des anti-rétroviraux durant la grossesse a été débuté à partir du premier janvier 1995 au niveau des pharmacies hospitalières. Ce registre permettrait une éventuelle étude cas-témoin si elle était nécessaire **[23] [24]**.

C.II.3) Les recommandations en 1996 :

Les recommandations de 1996 étaient surtout basées sur l'essai clinique ACTG 076 / ANRS 024 et sur la contre-indication de l'allaitement maternel.

En pratique, plusieurs cas de figure se présentaient : les femmes non-suivies avant la grossesse ou déjà suivies **[23] [24]**.

C.II.3.a) Femmes non-suivies avant la grossesse :

Chez une patiente séropositive non-suivie avant la grossesse et prise en charge en début de grossesse, on préconisait de reporter le début du traitement anti-rétroviral après le troisième mois de grossesse pour qu'elle soit dans le cadre du protocole ACTG 076 / ANRS 024. **[23] [24]**.

Si la mère se manifestait avant la 34^{ème} SA, l'application du protocole était préconisée.

Après 34 SA, le protocole était toujours recommandé mais probablement avec une moindre efficacité thérapeutique.

Si la mère se manifestait lorsque le travail était déjà commencé, on lui proposait uniquement les deux dernières phases du protocole. Ce traitement était donc bien moins efficace que dans les conditions de l'essai **[23] [24]**.

C.II.3.b) Femmes suivies avant la grossesse :

C.II.3.b.i) Patientes non-traitées avant la grossesse :

Chez une patiente séropositive suivie avant la grossesse et non-traitée par anti-rétroviraux avant la grossesse (statut immuno-virologique ne nécessitant pas de traitement pour elles-mêmes), le protocole de l'essai ACTG 076 / ANRS 024 était appliqué dans les mêmes conditions que l'étude **[23] [24]**.

C.II.3.b.ii) Patientes traitées avant la grossesse :

Chez les patientes traitées par anti-rétroviraux avant la grossesse, la situation était plus complexe et était évaluée au cas par cas, à l'appréciation de l'infectiologue **[24]** :

- En ce qui concernait les grossesses programmées, on conseillait à la patiente d'interrompre la bi-thérapie (2 INTI) au cours du premier trimestre

puis de suivre le protocole ACTG 076 / ANRS 024.

En cas de tri-thérapie (2 INTI et 1 IP), on suggérait à la patiente de différer sa grossesse. En effet, elle ne pouvait arrêter son traitement puisque son statut immuno-virologique imposait une tri-thérapie et que les données d'alors contre-indiquaient les inhibiteurs de protéase pendant la grossesse (risque d'hyperbilirubinémie néonatale et tératogénicité présumée à l'époque) **[23] [24]**.

- En ce qui concernait les grossesses découvertes tardivement, lorsque le diagnostic était fait alors que la femme avait reçu la zidovudine pendant les premières semaines de grossesse, il paraissait légitime de poursuivre la zidovudine puisque la période la plus critique en terme de toxicité fœtale était déjà passée. En effet, plusieurs dizaines de grossesses avaient alors été poursuivies dans ces conditions sans problème majeur **[23] [24]**.

- En cas de bi-thérapie au moment de découverte de la grossesse, les avis étaient partagés. Certains pensaient qu'il fallait suspendre le deuxième INTI jusqu'à la fin du troisième mois de grossesse (en dépit de l'absence de données scientifiques) tandis que d'autres considéraient que si la phase potentiellement la plus dangereuse pour l'embryogénèse (2 mois) était terminée quand on découvrait la grossesse, il valait mieux poursuivre le deuxième INTI puisque sa suspension risquait d'accélérer la réplication virale maternelle et favoriser la contamination fœtale **[23] [24]**.

- En cas de tri-thérapie au moment de découverte de la grossesse, le clinicien incitait sa patiente à interrompre sa grossesse. Si celle-ci refusait, l'infectiologue devait alors s'adapter au cas par cas en ce qui concernait la poursuite ou non de l'IP.

Il pouvait choisir de le poursuivre puisque la période d'embryogénèse était passée et ainsi exposait le fœtus à une possible atteinte hépatique mais à un moindre risque de TMF par stabilisation de la réplication virale maternelle. Il pouvait choisir de l'interrompre et ainsi réduire les risques ultérieurs pour le

foetus mais au risque de majorer la TMF [23] [24].

C.II.4) Les études en cours :

En France, l'essai observationnel ANRSW075 avait débuté en septembre 1996. Cet essai observationnel portait sur la tolérance et l'efficacité virologique de l'association zidovudine / lamivudine. Le protocole de cet essai associait la lamivudine à la zidovudine (administré selon les recommandations du protocole ACTG 076 / ANRS 024) à partir de 32 SA et jusqu'à 3 jours après l'accouchement à la posologie de 150 mg matin et soir chez la mère. Secondairement, le nouveau-né bénéficiait de la même association de traitement pendant 6 semaines à la posologie de 2 mg/kg deux fois par jour de lamivudine (en plus des posologies de zidovudine du protocole ACTG 076 / ANRS 024) [23] [24].

C.III) RECOMMANDATIONS EN 1998:

C.III.1) Quelques chiffres :

Environ six cents grossesses furent menées à terme (chiffre stable). Le nombre de grossesses augmenta de 30 % au cours des derniers mois de l'année 1998.

Quarante pour cent de ces femmes étaient originaires des pays d'endémie et 30 % des femmes découvraient leur séropositivité à l'occasion de leur grossesse.

En métropole, on prescrivait à 94 % des femmes enceintes séropositives le traitement préventif par zidovudine.

En 1998, le taux de TMF se situait en dessous de 5 %.

Il était alors enfin établi que la plupart des cas de transmission survenaient en fin de grossesse et autour de la naissance. La prophylaxie anti-rétrovirale était donc assurée au troisième trimestre et au moment de l'accouchement. La

prévention des facteurs de risque obstétricaux était dès lors prise en compte [25].

C.III.2) Les nouveautés :

Les différences significatives de recommandation entre 1996 et 1998 concernaient essentiellement les mesures obstétricales de prévention (prévention des facteurs de risque obstétricaux et réalisation de césariennes programmées).

Au cours de la grossesse, il était conseillé d'éviter les manœuvres pouvant entraîner des échanges sanguins materno-fœtaux (versions par manœuvre externes) et les gestes invasifs (amniocentèses et ponctions trophoblastiques).

On commençait aussi à prévenir les facteurs de risques obstétricaux tels que les infections cervicovaginales, les maladies sexuellement transmissibles (MST), les accouchements prématurés et les ruptures prématurées des membranes par des antibio-thérapies à indication large. En cas de rupture prématurée des membranes, on recommandait de procéder rapidement à l'accouchement, au besoin par césarienne.

On commençait aussi à envisager l'option d'une césarienne programmée à la 39ème SA dans la stratégie de prévention. En effets plusieurs études, dont une effectuée dans le cadre de l'EPF, montrèrent qu'une césarienne programmée avant le début du travail et à membranes intactes réduisait le risque de TMF, en association avec la prophylaxie par zidovudine.

Par contre, la césarienne en cours de travail ou à membranes rompues ne semblait pas apporter de protection par rapport à l'accouchement par voie basse.

Toutefois, on recommandait pour le choix du mode d'accouchement de tenir compte du rapport bénéfique pour l'enfant / risque de l'intervention pour la mère (risques au décours de la grossesse, risque en cas de grossesse ultérieure surtout si une femme d'origine africaine est susceptible de rentrer

dans son pays).

Cette étude ne prouvait pas que la césarienne apportait un bénéfice supplémentaire chez les femmes recevant une association anti-rétrovirale plus puissante que la zidovudine [25].

C.III.3) Les recommandations thérapeutiques en 1998 :

C.III.3.a) Les traitements anti-rétroviraux :

Les stratégies de prévention de la TME en 1998 furent basées sur les mêmes molécules, mais les indications étaient plus larges.

Quels que soient le mode d'accouchement et le traitement anti-rétroviral, la perfusion de zidovudine pendant le travail était recommandée et l'allaitement formellement contre-indiqué.

Les recommandations étaient différentes selon que les mères étaient traitées ou non avant leur grossesse.

C.III.3.a.i) Patientes non traitées avant leur grossesse.

Chez les femmes ne nécessitant pas un traitement pour elles-mêmes (à l'époque plus de 500 CD4 par mm³ et charge virale inférieure à 10 000 copies par mL), la prophylaxie de référence restait l'administration de zidovudine à partir du second trimestre de grossesse selon le protocole ACTG 076 – ANRS 024 mais de nombreuses équipes médicales pensaient qu'une bi-thérapie, d'effet anti-rétroviral plus puissant, était préférable. Cependant les incertitudes demeuraient sur la tolérance des différentes combinaisons d'INTI chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.

L'association pour laquelle on accumulait le plus de données de tolérance était l'association lamivudine/zidovudine étudiée dans l'étude observationnelle ANRS

075.

Les premières données de cette étude ne montraient pas de toxicité majeure à court et à moyen terme. Cette association était cependant déconseillée en bi-thérapie dans les recommandations générales d'anti-rétroviraux, en raison de l'apparition rapide d'une mutation génotypique pouvant être associée à une résistance phénotypique à la lamivudine. Les experts se demandaient si cette bi-thérapie était la plus appropriée pour la prévention de la TMF et dans la perspective d'une prise en charge thérapeutique de la mère, compte-tenu des problèmes de résistance susceptibles d'apparaître.

Chez les patientes ayant un déficit immunitaire modéré, on différait le traitement à la 14^{ème} SA voire à la fin du second trimestre pour limiter le risque tératogène. On pouvait débuter le traitement en associant d'emblée 2 INTI et 1 IP. Les combinaisons d'INTI pour lesquelles on avait le plus d'expérience étaient alors : zidovudine/lamivudine, zidovudine/didanosine et stavudine/lamivudine. Le choix de l'IP rejoignait les recommandations générales (non-spécifiques à la femme enceinte) pour le traitement de première intention. On évitait le ritonavir à cause de ses effets secondaires potentiels.

A l'époque, l'association de 3 INTI était également envisageable. Les associations pour lesquelles on avait une expérience bien que très limitée étaient zidovudine/didanosine/lamivudine et didanosine/stavudine/lamivudine.

Chez les patientes ayant un déficit immunitaire avancé avec une charge virale élevée, on n'attendait pas et l'on prescrivait dès le début du second trimestre une tri-thérapie comportant 2 INTI et 1 IP.

C.III.3.a.ii) Patientes traitées avant leur grossesse :

Ces femmes avaient pris des anti-rétroviraux en tout début de grossesse pendant la période la plus critique de toxicité médicamenteuse pour le fœtus.

Il n'existait pas encore de consensus au niveau des experts sur la conduite à tenir, mais ils avaient envisagé trois situations schématiques :

- Si le traitement que recevait la femme avant la grossesse était virologiquement efficace (charge virale inférieure à 500 copies par mL), le traitement (bi-thérapie ou tri-thérapie) était poursuivi, car la période la plus critique de toxicité médicamenteuse pour le fœtus était déjà passée et le traitement efficace.

- Si le traitement que recevait la femme avant la grossesse était incomplètement efficace au plan virologique (charge virale inférieure à 5000 copies par mL), on modifiait le traitement au cours du deuxième ou troisième trimestre si la femme recevait une bi-thérapie, ou on se contentait de ce résultat, s'il était stable, si la femme recevait déjà une tri-thérapie.

- Si le traitement que recevait la femme avant la grossesse était virologiquement inefficace avec un déficit en CD4 prononcé, on modifiait le traitement selon les recommandations générales, après le deuxième ou le troisième trimestre, en n'étant pas trop strict sur la notion d'échec virologique **[25]**.

C.III.3.b) Choix du mode d'accouchement :

On pouvait envisager de réaliser une césarienne programmée à 39 SA dans la stratégie de prévention **[25]**.

C.III.3.c) Prise en charge des nouveau-nés :

A la naissance, en salle de travail, il était proposé la plupart du temps un bain de l'enfant dans un produit virucide peu irritant tel la chlorhexidine, bien que son intérêt n'ait pas été démontré. L'aspiration gastrique se devait d'être la moins traumatique possible.

Le traitement prophylactique anti-rétroviral post-exposition recommandé était celui de la phase post-natale de l'essai ACTG 076 – ANRS 024 décrit ci-dessus. Ce traitement devait être commencé le plus rapidement possible (dans les heures suivant la naissance) à la dose de 2 mg/kg/6h.

En cas d'impossibilité pour le nouveau-né de prendre la voie orale, la voie IV pouvait être utilisée.

On commença à conseiller le contrôle du taux sérique de zidovudine chez les prématurés en raison d'une diminution de leur clairance rénale.

Et enfin, l'adjonction de lamivudine à la zidovudine commençait à se généraliser à l'occasion du protocole ANRS 075, même si l'efficacité de cette bi-thérapie n'était pas encore démontrée [25].

C.III.4) Les études en cours :

Plusieurs essais américains étaient en cours pour évaluer la tolérance d'autres bi-thérapies : stavudine/lamivudine , stavudine/didanosine et stavudine/IP.

En France, l'essai ACTG 316 allait débuter en juillet 1998. Cet essai évaluait la tolérance et l'efficacité de la névirapine en dose unique au moment de l'accouchement [25].

C.III.5) Cas pratique :

Une patiente, Madame C, âgée de 25 ans, a été contaminée par voie hétérosexuelle et connaît son statut sérologique depuis septembre 1996.

Madame C était traitée par :

EPIVIR® (lamivudine) un INTI

VIDEX® (didanosine) un second INTI

CRIVIXAN ® (indinavir) un IP

NORVIR ® (ritonavir) un second IP

Madame C débuta la grossesse fin juin 1998.

Elle avait alors une CV inférieure à 500 copies par mL et un taux de CD4 de 498 par mm³.

Son traitement anti-rétroviral a été suspendu de juillet 1998 jusqu'à fin janvier 1999.

En décembre 1998, sa CV était de 38 000 copies par mL et son taux de CD4 de 443 par mm³.

Le 26 janvier 1999 (à 32 SA), elle a débuté le traitement prophylactique par RETROVIR® (zidovudine). Son taux de CD4 était alors de 280 par mm³.

Le 23 février, sa CV était de 25 000 copies par mL.

Le traitement n'étant pas assez efficace, il a donc été décidé de réaliser une césarienne programmée et de délivrer une dose de névirapine de 200 mg avant celle-ci.

Le 16 mars, sa CV était de 3600 copies et son taux de CD4 de 442 par mm³.

L'accouchement par césarienne programmée a été réalisé le 19 mars. Madame C avait reçu une dose de 200 mg de névirapine juste avant la césarienne et de la zidovudine IV durant l'accouchement.

Le nouveau-né était un garçon présentant un examen clinique normal à la naissance.

Ce nouveau-né a reçu une dose de 6 mg de névirapine à la naissance ainsi que la prophylaxie anti-rétrovirale postnatale par zidovudine à la dose de 6 mg toute les 6 heures pendant 6 semaines.

Il n'y a bien sûr pas eu d'allaitement maternel.

Au quatrième jour, les PCR HIV ARN et ADN étaient négatives.

A 6 semaines les PCR étaient négatives et l'enfant était en parfait état général.

Les trois PCR – HIV réalisées par la suite étaient négatives.

L'enfant n'avait pas été contaminé.

C.IV) RECOMMANDATIONS EN 1999 :

C.IV.1) Quelques chiffres :

Le nombre de grossesses menées à terme avait considérablement augmenté depuis la diffusion des traitements anti-rétroviraux et il était de 800 en 1999.

Quarante cinq pour cent de ces femmes étaient originaires des pays à forte séroprévalence du VIH et principalement d'Afrique de l'ouest.

Un tiers des femmes découvrait leur séropositivité à l'occasion de la grossesse. En 1999, 60 % des femmes séropositives enceintes décidaient de poursuivre leur grossesse.

Quatre vingt douze pour cent recevaient un traitement préventif de la TME.

Le taux de TME était d'environ 5 % **[26]**.

C.IV.2) Les nouveautés :

La différence significative, comparativement aux recommandations de 1998, est qu'il était recommandé en 1999 de ne débiter la prophylaxie anti-rétrovirale qu'au début du troisième trimestre pour permettre de limiter la durée de l'exposition *in utero* aux anti-rétroviraux, puisqu'il était établi (depuis 1998) que la plupart des cas de transmission survenaient en fin de grossesse ou autour de la naissance.

La deuxième différence concernait les facteurs de risque obstétricaux de TMF. L'amnioscopie était alors contre-indiquée en toutes circonstances. Les versions par manœuvres externes étaient à proscrire.

Le cerclage du col et la pratique d'une amniocentèse (si on ne pouvait avoir recours à une autre solution de dépistage) devaient, dès lors, être précédés d'une prophylaxie anti-rétrovirale au minimum 15 jours avant le geste invasif et qui devait être poursuivie jusqu'à la fin de la grossesse.

La césarienne programmée était fixée à 38 SA.

La dernière différence concernait les indications au traitement. En effet, devant les effets indésirables importants des tri-thérapies et le fait que les patients soient obligés d'être traités à vie, les experts décidèrent de réduire les indications aux initiations de traitements anti-rétroviraux. Par exemple, une femme avec un nombre de CD4 supérieur à 500 par mm³ et une charge virale inférieure à 30 000 copies par mL n'avait plus d'indication à être traitée pour elle-même **[26]**.

C.IV.3) Les recommandations thérapeutiques en 1999 :

C.IV.3.a) Les traitements anti-rétroviraux :

C.IV.3.a.i) Patientes non-traitées avant leur grossesse :

Chez les patientes non-traitées avant leur grossesse et ne nécessitant pas un traitement pour elles-mêmes, on recommandait toujours la zidovudine selon le schéma de l'essai ACTG 076 – ANRS 024 en débutant le traitement seulement au début du troisième trimestre, afin de limiter la durée d'exposition fœtale. Dans certaines situations particulières (refus de césarienne programmée par la mère ou risque élevé d'accouchement prématuré), la prescription d'une bi-thérapie prophylactique par 2 INTI (association zidovudine/lamivudine) pouvait être envisagée.

L'utilisation de névirapine pouvait aussi être envisagée au cas par cas lorsqu'une césarienne programmée n'était pas réalisable en alternative à la bi-thérapie zidovudine/lamivudine.

Chez les patientes nécessitant un traitement pour elles-mêmes et avec un déficit immunitaire peu sévère (350 à 500 CD4 par mm³ et CV comprise entre 10 000 et 30 000 copies par mL) et stable, on recommandait de débiter le traitement préventif de la TME par la mono-thérapie par zidovudine au début du troisième trimestre et de débiter le traitement de la femme après l'accouchement.

Chez les patientes nécessitant un traitement pour elles-mêmes et avec un déficit immunitaire sévère (CD4 inférieur à 350 par mm³ et CV supérieure à 30 000 copies par mL), on suivait les recommandations générales chez l'adulte (comme en 1998) et on recommandait d'éviter les médicaments connus pour

leur embryo-fœto-toxicité comme la zalcitabine (hydrocéphalies observées chez la souris à des doses très élevées) et l'efavirenz (tératogène : malformations du système nerveux central observées chez le singe). On recommandait d'inclure la zidovudine dans l'association, en raison de son efficacité prouvée dans la prévention de la TME.

C.IV.3.a.ii) Patientes traitées avant leur grossesse :

Chez les patientes traitées avant leur grossesse si le traitement était efficace et bien toléré (CD4 supérieurs à 350 par mm³ et CV inférieure à 5 000 copies par mL), on ne conseillait pas de modifier le traitement, sauf si l'association médicamenteuse comprenait des médicaments embryo-toxiques.

Si le traitement reçu était inefficace (CD4 inférieurs à 350 par mm³ et CV supérieure à 5 000 copies par mL) malgré une bonne observance, une modification du traitement anti-rétroviral était souhaitée et l'introduction de la zidovudine était discutée.

Quel que soit le traitement poursuivi pendant la grossesse, la zidovudine devait être administrée à la mère en perfusion au moment de l'accouchement **[26]**.

C.IV.3.b) Choix du mode d'accouchement :

L'option d'une césarienne programmée à 38 SA était toujours envisagée dans la stratégie de prévention. Comme précédemment, le choix du mode d'accouchement devait tenir compte du rapport bénéfice-risque pour l'enfant et la mère et prendre en compte qu'il n'était pas certain que l'on apportait un bénéfice supplémentaire avec la césarienne programmée chez les femmes recevant une association anti-rétrovirale plus puissante que la zidovudine seule **[26]**.

C.IV.3.c) Prise en charge des nouveau-nés :

A la naissance, en salle de travail, il était la plupart du temps proposé un bain de l'enfant dans un produit virucide peu irritant tel la chlorhexidine, même si son intérêt n'était pas démontré. On réalisait aussi une désinfection oculaire et l'aspiration gastrique se devait d'être le moins traumatique possible **[26]**.

Le traitement prophylactique anti-rétroviral post-exposition recommandé était toujours le même.

En cas d'impossibilité de prendre la voie orale par le nouveau-né, la voie IV pouvait être utilisée à la dose de 1,5 mg toutes les 6 heures.

On commençait à conseiller d'adapter les doses chez le prématuré de moins de 34 semaines à 1,5 mg toutes les 12 heures pendant les 2 premières semaines de vie et de contrôler le taux sérique du prématuré en raison d'une diminution de sa clairance.

Et enfin, l'adjonction de lamivudine à la zidovudine commençait à être discutée dans les situations à risque élevé de transmission **[26]**.

C.IV.4) Les études en cours :

Une étude européenne portant sur un petit nombre de femmes avait décrit un taux anormalement élevé d'accouchements prématurés chez les femmes enceintes sous tri-thérapie **[26]**.

C.IV.5) Cas pratique :

Une patiente, de nouveau Madame C, âgée de 26 ans, a été contaminée par voie hétérosexuelle et connaît son statut sérologique depuis septembre 1996.

Avant le début de la grossesse, madame C était traitée par :

EPIVIR® (lamivudine) : 1 INTI

VIRAMUNE® (névirapine) : 1 INNTI

ZERIT® (stavudine) : 1 second INTI

Madame C débuta la grossesse en juin 1999.

Le 23 décembre 1999, elle avait une CV de 160 000 copies par ml et un nombre de CD4 de 246 par mm³, et ne recevait aucun traitement anti-rétroviral.

Le 24 décembre, soit au début du troisième trimestre de grossesse, elle commençait un traitement anti-rétroviral par RETROVIR® 300 (zidovudine) à la posologie d'un comprimé matin et soir.

En janvier 2000 en raison d'une CV très élevée, on ajouta à son traitement :

- du VIDEX® 400 (didanosine) : 1 par jour,
- VIRAMUNE® (névirapine) : 1 par jour pendant 15 jours puis un matin

et soir.

La patiente était donc traitée par 2 INTI et 1 INNTI.

Il avait été prévu une césarienne programmée au 16 février qui a finalement été réalisée le 18 février.

Le nouveau-né était un petit garçon de 3,250 kg.

Cependant, nous n'avons trouvé aucune donnée concernant l'état de santé de l'enfant dans le dossier médical de Madame C mais il semble que le petit n'ait pas été contaminé. Les données précises concernant l'enfant sont dans les dossiers de pédiatrie que nous n'avons pas consultés.

C.V) LES RECOMMANDATIONS EN 2002 :

C.V.1) Quelques chiffres :

En 2002, environ 1200 grossesses ont été menées à terme.

Quarante pour cent de ces femmes étaient originaires des pays d'endémie.

Encore 28 % des femmes découvraient leur séropositivité au cours d'une grossesse.

Le taux de TME s'était considérablement réduit et était de 1 à 2 % en France.

Près de 60 % de ces femmes avaient déjà été traitées ou étaient sous traitement anti-rétroviral au moment de leur grossesse.

Enfin, 94 % de ces femmes enceintes séropositives recevaient un traitement préventif de la TME avec le plus souvent plusieurs anti-rétroviraux **[27]**.

C.V.2) Les nouveautés :

L'essai observationnel ANRS 075, qui évaluait la tolérance de la bi-thérapie par zidovudine et lamivudine, affichait une diminution du taux de TME à 1,6 %.

L'essai ANRS 083 / ACTG 316, évaluant l'intérêt de l'adjonction de la névirapine en monodose à la mère et au nouveau-né, donnait un taux de TME de 1,4 %.

On peut noter que les séries de cet essai chez des femmes recevant des tri-thérapies incluant un IP indiquaient un taux encore plus bas de TME, de l'ordre d'1 %.

Les schémas de traitement court, évalués par des essais menés dans les pays en voie de développement, par zidovudine, zidovudine/lamivudine ou névirapine en monodose pendant l'accouchement et chez le nouveau-né avaient démontré une réduction du risque de TME de moitié.

Il était enfin recommandé de ne pas réaliser de césarienne programmée de façon systématique mais uniquement dans des situations bien individualisées.

Une étude avait montré la présence de virus dans les aspirations gastriques de 30 % des nouveau-nés et constituait un argument important pour poursuivre le traitement anti-rétroviral, comme traitement post-exposition, chez le nouveau-né après sa naissance.

La question du risque de toxicité médicamenteuse, en terme de rapport bénéfice-risque pour la mère et l'enfant, était préoccupante puisque de plus en

plus de femmes étaient traitées avant de débiter leur grossesse. L'association stavudine/didanosine était désormais contre-indiquée chez la femme enceinte en raison de la survenue de 8 cas d'acidose lactique avec stéatose et/ou pancréatite pendant la grossesse, dont 7 où la mère était sous cette association et un huitième cas sous stavudine/lamivudine. En ce qui concerne la toxicité fœtale des INTI, des études avaient permis d'identifier une vingtaine de dysfonctions mitochondriales chez des enfants non-infectés et exposés aux INTI. Enfin, la notion de traitement renforcé, en ce qui concerne le traitement post-natal du nouveau-né, apparaissait pour la première fois [27].

C.V.3) Les recommandations thérapeutiques en 2002

:

C.V.3.a) Les traitements anti-rétroviraux :

En cas d'initiation d'un traitement ou d'une modification du traitement durant la grossesse, on privilégiait la zidovudine et on proscrivait l'efavirenz, la zalcitabine et l'association stavudine/didanosine.

Quatre situations différentes se distinguaient : les patientes déjà traitées, les patientes non-traitées, celles prises en charge tardivement et les femmes traitées désirant débiter une grossesse.

C.V.3.a.i) Patientes non-traitées avant leur grossesse :

Chez les patientes non-traitées avant leur grossesse, il y avait 2 cas de figure différent :

- En cas d'indication maternelle au moment de la grossesse, on recommandait d'initier un traitement anti-rétroviral composé de 2 INTI et 1 IP ou de 2 INTI et 1 INNTI.

- En l'absence d'indication maternelle au moment de la grossesse, on recommandait un traitement prophylactique au troisième trimestre de grossesse (pour limiter l'exposition *in utero*) et le traitement maternel pouvait être arrêté après l'accouchement si la femme avait des CD4 supérieurs à 350 par mm³. Dans cette situation, deux situations étaient à considérer en fonction de la charge virale :

- Si la charge virale était inférieure à 10 000 copies par mL, on recommandait le traitement de référence de la prophylaxie de la TME (la zidovudine en mono-thérapie) associé à la césarienne programmée à 38 SA. En cas d'impossibilité de réaliser la césarienne programmée, on proposait une bi-thérapie (zidovudine/lamivudine) ou une tri-thérapie (2 INTI ET 1 IP).

- Si la charge virale était supérieure à 10 000 copies par mL, on recommandait une tri-thérapie prophylactique (2 INTI et 1 IP) .

C.V.3.a.ii) Patientes traitées avant leur grossesse :

Chez les patientes traitées avant leur grossesse, on procédait de façon différente selon l'efficacité du traitement :

- Si le traitement était efficace (CD4 supérieurs à 350 par mm³ et CV inférieure à 400 copies par mL), bien toléré et stable, on ne modifiait le traitement que s'il comportait des molécules contre-indiquées pendant la grossesse.

- Si le traitement était inefficace (CV supérieure à 400 copies par mL) et l'observance suivie, une modification du traitement était souhaitable en associant 2 INTI et un IP ou la névirapine selon les possibilités. On privilégiait, dans la mesure du possible, la zidovudine et on évitait les molécules contre-indiquées pendant la grossesse. Si la charge virale maternelle était inférieure à 10 000 copies par mL, le changement de traitement pouvait être différé au début du troisième trimestre de grossesse.

C.V.3.a.iii) Prise en charge tardive en fin de grossesse :

1)Prise en charge tardive :

En cas de prise en charge tardive, après le huitième mois de grossesse, il était essentiel d'obtenir une réduction rapide de la charge virale. Il était donc recommandé d'associer une tri-thérapie (2 INTI dont la zidovudine selon le schéma de référence et 1 IP) à une césarienne programmée ou à de la névirapine en monodose chez la mère et le nouveau-né.

2)Prise en charge très tardive :

En cas de prise en charge très tardive, pendant le travail, on recommandait d'associer la perfusion de zidovudine durant l'accouchement à une monodose de névirapine. Le nouveau-né recevait un traitement prophylactique avec de la zidovudine associée à la névirapine.

Il est important de noter que si la prise en charge de la mère n'avait pas été optimale ou que le virus maternel était résistant à la zidovudine, on conseillait de renforcer la prophylaxie post-natale de l'enfant par de la lamivudine ou de la névirapine.

C.V.3.a.iv) Patiente désirant débuter une grossesse :

Dans le cas où la patiente désirait débuter une grossesse, deux situations pouvaient survenir :

- Le traitement était efficace et ne comportait pas de molécules contre-indiquées pendant la grossesse (l'idéal étant qu'il comporte de la zidovudine), le traitement pouvait être maintenu voire arrêté durant le premier trimestre de grossesse si la patiente n'avait jamais présenté d'antécédent d'immuno-dépression sévère.

- En cas d'échec thérapeutique de la patiente, les changements de

traitement devaient être effectués avant la conception. Cette situation n'était pas optimale pour la concrétisation d'un projet de grossesse [27].

C.V.3.b) Choix du mode d'accouchement :

Le groupe d'experts recommandait, à l'ère des multi-thérapies, que la césarienne programmée ne soit plus systématique. Les indications de cette césarienne programmée s'étaient précisées:

- En cas de charge virale indétectable sous multi-thérapie en fin de grossesse, il n'y avait pas d'indication à mettre en place une césarienne programmée.

- En cas de charge virale détectable sous multi-thérapie, elle était indiquée si les conditions obstétricales étaient favorables.

- En cas de traitement préventif par la zidovudine seule, elle était recommandée [27].

C.V.3.c) Prise en charge des nouveau-nés :

Le traitement prophylactique anti-rétroviral post-natal recommandé était toujours la zidovudine dans les conditions de l'essai ACTG 076 – ANRS 024 et les différentes situations décrites dans les recommandations précédentes. On avait évalué l'administration de la dose totale en 2 prises journalières et ce schéma posologique semblait donner des résultats pharmacologiques équivalents à l'administration en 4 prises. De plus, la réduction de la durée de traitement de 6 à 4 semaines avait été envisagée, et ceci, sans étude validant l'efficacité d'un traitement plus court.

L'intensification de la phase post-natale commençait à être envisagée en cas de situations particulières à risque élevé (mère n'ayant pas reçu de prévention, mauvaise observance thérapeutique ou CV maternelle supérieure à 1 000 copies par mL en pré-partum) même si l'efficacité de cette démarche n'avait pas encore été validée.

En cas de résistance du virus maternel à la zidovudine, une alternative ou une association à la zidovudine s'imposait.

On proposait le plus souvent une bi-thérapie par lamivudine/zidovudine éventuellement associée à une monodose de névirapine [27].

C.V.4) Cas pratique :

Une patiente, Madame A, âgée de 31 ans, originaire de Côte d'Ivoire, connaît son statut sérologique depuis 1990.

Peu de temps avant le début de sa grossesse, sa CV était de 985 copies par mL et son taux de CD4 de 407 par mm³. Son traitement était :

VIDEX® (didanosine) 400 : 1.0.0

ZERIT® (stavudine) 30 : 1.0.1

ZIAGEN® (abacavir) : 1.0.1

Le début de la grossesse datait de début février 2002 et son traitement anti-rétroviral avait été arrêté mi-février.

Le 14 mars, sa CV était montée à 5120 copies par mL et son taux de CD4 avait chuté à 286 CD4 par mm³.

Le 26 avril, elle démarra un traitement par :

ZIAGEN® (abacavir) : 1.0.1

ZERIT® (stavudine) : 1.0.1

INVIRASE® (saquinavir) : 5.0.5

NORVIR® (ritonavir) : 1.0.1

Le 10 juin, son traitement a été modifié car la patiente avait un virus résistant à la stavudine. Le ZERIT® a donc été remplacé par l'EPIVIR® (lamivudine) à la posologie d'une prise matin et soir.

Le 3 juillet, la patiente avait une CV inférieure à 50 copies par mL et son taux de CD4 était remonté à 363 par mm³.

Le 19 août, sa CV était toujours inférieure à 50 copies par mL et son taux de CD4 était encore remonté : 415 par mm³.

On lui avait aussi prescrit du RETROVIR® (zidovudine), un matin et soir, à débiter 5 jours avant la césarienne.

Une césarienne programmée était prévue à 38 SA : le 18 octobre (Les recommandations de 2002 n'étaient probablement pas encore parues). Nous ne savons pas si elle a eu la perfusion de zidovudine durant l'accouchement ni quel a été le traitement du nouveau-né. Le nouveau-né, un garçon de 3,070 kg était en bonne santé (score Apgar 10.10.10) et il n'a pas été contaminé.

C.VI) LES RECOMMANDATIONS EN 2004 :

C.VI.1) Quelques chiffres :

En 2004, le nombre d'enfants nés de mère séropositive était d'environ 1500 par an.

Soixante pour cent de ces femmes étaient originaires d'Afrique noire.

La plupart des femmes ont été contaminées par voie hétérosexuelle.

Le taux de TME du VIH-1 était de 1 à 2 % en France tous traitements confondus et il y avait donc moins de 20 enfants contaminés par voie verticale.

En 2003, un tiers des femmes séropositives apprenaient leur séropositivité au cours d'une grossesse.

Le risque de contamination était le plus souvent lié à des carences au niveau de la prise en charge (femmes n'ayant pas eu de dépistages réalisés pendant la grossesse, femmes ayant été contaminées pendant la grossesse, absence de traitement, traitements inadéquats, prise en charge tardive, accouchements prématurés, défauts d'observance ou refus de traitement) qu'à des échecs thérapeutiques.

La proportion de femmes séropositives ne recevant pas de traitement était de l'ordre de 2 % **[28]**.

C.VI.2) Les nouveautés :

Des données des pays en voie de développement, concernant la mono-thérapie

préventive par monodose par névirapine à l'accouchement et à la naissance ou les mono- et bi-thérapies nucléosidiques, mettaient en évidence la sélection de souches virales résistantes compromettant l'avenir thérapeutique de la mère et de l'enfant s'il était infecté.

Des modifications ont été apportées aux recommandations précédentes. La principale différence avec les recommandations de 2002 concernait le renforcement de la thérapeutique prophylactique. En effet, sauf cas particulier, la multi-thérapie était dès lors recommandée car il s'agissait du traitement préventif le plus efficace (taux de TME de 1 %), sous réserve que cette multi-thérapie soit effective au troisième trimestre et que la charge virale soit indétectable à l'accouchement. Cette multi-thérapie comportait 2 INTI (zidovudine et lamivudine si possible) et 1 IP (le saquinavir/r ou le nelfinavir pour lesquels plus de données de tolérance étaient disponibles).

La deuxième différence concerne les molécules de la classe des INNTI. L'initiation d'une multi-thérapie incluant un INNTI n'était plus recommandée en raison du risque de toxicité élevé de la névirapine chez la mère (hépatite, toxidermie), du risque de malformations fœtales liées à l'efavirenz et du risque d'émergence de souches virales résistantes aux INNTI.

La prescription d'une bi-thérapie contenant 2 INTI ou 1 INTI et 1 INNTI n'était plus recommandée car elle ne permettait pas d'obtenir une réduction optimale de la CV et comportait un risque de résistance.

L'association de 3 INTI était désormais déconseillée car elle entraînait un risque additif de toxicité mitochondriale et était d'une moindre efficacité virologique que d'autres multi-thérapies.

Enfin, ces nouvelles recommandations conseillaient de renforcer la prophylaxie postnatale chez l'enfant dès que la prise en charge de la mère n'était pas optimale.

De plus, une nouvelle classe thérapeutique venait de sortir : les inhibiteurs de fusion, dont le seul représentant était l'enfuvirtide ou FUZEON®.

Le passage transplacentaire et les risques de cancérogenèse animale à long terme de cette molécule étaient encore inconnus, même si les données de tératogénicité étaient négatives. L'expérience en clinique humaine était beaucoup trop faible pour en tirer une quelconque conclusion **[28]**.

C.VI.3) Les recommandations thérapeutiques en 2004 :

Je ne développerai ici que les recommandations qui ont changé depuis 2002.

C.VI.3.a) Les traitements anti-rétroviraux :

Chez les patientes non traitées avant leur grossesse, on recommandait l'initiation d'une multi-thérapie selon le schéma énoncé ci-dessus, en conseillant de débiter le traitement après la douzième semaine d'aménorrhée lorsqu'il existait une indication thérapeutique maternelle, ou au début du troisième trimestre en l'absence d'indication maternelle.

La stratégie de la mono-thérapie par zidovudine pouvait tout de même être discutée au cas par cas compte-tenu de la balance bénéfico-risque pour l'enfant.

Chez les patientes traitées avant leur grossesse, il n'y a pas eu de modifications par rapport aux recommandations précédentes.

En cas de prise en charge tardive après le huitième mois de grossesse mais avant le début du travail, on recommandait la multi-thérapie par la zidovudine, la lamivudine et un IP (ritonavir ou lopinavir). Une césarienne et un renforcement du traitement du nouveau-né devaient également être discutés dans cette situation.

En cas de prise en charge très tardive, c'est-à-dire pendant le travail, la perfusion de zidovudine chez la mère associée à l'administration de névirapine en monodose chez la mère et l'enfant étaient toujours recommandées. Chez l'enfant, un traitement post-exposition intensifié était recommandé par le groupe d'experts. Ce traitement intensifié devait comporter la zidovudine associée à une ou deux autres molécules.

Il n'y avait pas encore de consensus permettant d'argumenter le choix des molécules à associer. Il pouvait donc s'agir de la lamivudine, de la névirapine monodose ou d'un IP **[28]**.

C.VI.3.b) Choix du mode d'accouchement :

La perfusion de zidovudine était toujours systématiquement réalisée pendant la durée du travail et de la césarienne quel que soit le traitement.

En ce qui concerne la césarienne programmée, les experts recommandaient de choisir si elle devait avoir lieu ou non selon les résultats de la CV détectable (supérieure à 400 copies par mL) à 36 SA sous multi-thérapie.

En cas de mono-thérapie par zidovudine, elle restait toujours indiquée **[28]**.

C.VI.3.c) Prise en charge des nouveau-nés :

Bien que le bénéfice apporté par le traitement en phase postnatale fût encore difficile à apprécier par rapport à celui des autres phases (pré- et péri-natales), surtout lorsque la CV de la mère était indétectable à l'accouchement, la zidovudine, selon les modalités de l'essai ACTG 076 – ANRS 024, était toujours systématiquement prescrite.

Chez le nouveau-né prématuré de moins de 35 SA, il était nécessaire d'adapter les doses à l'âge, et donc à la prématurité, voire d'utiliser la voie IV si le nouveau-né était dans l'incapacité de prendre le traitement par voie orale.

L'administration de la dose en 2 prises avait été vérifiée sur le plan pharmacologique mais pas encore sur le plan de l'efficacité. La réduction de la

durée de traitement à 4 semaines avait aussi été envisagée, mais, en l'absence de validation de ce traitement plus court, la durée de traitement recommandée restait de 6 semaines.

L'intensification de la phase post-natale était recommandée en cas de situations à risque élevé (mère n'ayant pas reçu de prophylaxie durant la grossesse et/ou l'accouchement, conditions d'accouchement difficiles ou CV maternelle supérieure à 10 000 copies par mL à l'accouchement) et était discutée par une équipe expérimentée en cas de situations à risque intermédiaire (CV détectable au huitième mois de traitement et lorsque la césarienne n'avait pu être réalisée, mère ayant une CV comprise entre 1 000 et 10 000 copies sous traitement combiné).

La prévention postnatale renforcée comportait l'association zidovudine/lamivudine/nelfinavir et/ou névirapine monodose **[28]**.

C.VI.4) Cas pratique :

Une patiente, Madame D, âgée de 23 ans, connaît son statut sérologique depuis 1995. En effet, on avait découvert sa séropositivité lors de son premier accouchement. Elle entama sa troisième grossesse fin juillet/début août 2004. Quelques mois avant le début de la grossesse, ses résultats immuno-virologiques étaient les suivants :

- CV : 38 800 copies par mL,
- CD4 : 402 par mm³,
- pourcentage de lymphocytes totaux : 37 %,
- rapport T4/T8 : 0,95.

La patiente ne recevait pas de traitement anti-rétroviral puisqu'elle n'avait pas d'indication à être traitée.

Durant les 2 premiers semestres de la grossesse, elle n'a reçu aucun traitement. Il s'agissait uniquement d'un suivi de ses résultats immuno-virologiques qui étaient respectivement le 29/09/04 et le 30/11/04.

CV : 19 500 et 67 700 copies par mL

Taux de CD4 : 360 et 348 par mm³

Rapport T4/T8 : 0,85 et 0,77

Pourcentage des lymphocytes totaux de 34,7 % et 33,7 %

Le 29 décembre, au début du troisième semestre, on initia le traitement prophylactique de la TME.

Le traitement initié était une multi-thérapie composée de 2 INTI (lamivudine et zidovudine) et un IP/r (indinavir/ritonavir), ce qui est conforme aux recommandations de 2004, à savoir l'introduction d'une multi-thérapie au troisième trimestre de grossesse comme traitement prophylactique de la TME.

Son traitement était le suivant :

COMBIVIR® (lamivudine/zidovudine) : 1.0.1

CRIVIXAN ® (indinavir) 500 : 1.0.1

NORVIR ® (ritonavir) 100 : 1.0.1

Ce traitement fut poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse.

Au vu de ses résultats immuno-virologiques, le traitement était efficace. En effet, en février sa CV était de 303 copies par mL et son taux de CD4 était remonté à 434 par mm³ et en mars sa CV était inférieure à 50 copies par mL (ou indétectable) et son taux de CD4 se stabilisait (418 par mm³).

Il n'y a pas d'informations concernant l'accouchement et le traitement du nourrisson dans le dossier de la mère. Cependant, d'après ses résultats, on peut penser que l'accouchement a pu se faire par voie basse, accompagné d'une perfusion de zidovudine pendant toute sa durée, et que le nourrisson a reçu de la zidovudine par voie orale pendant ses 6 premières semaines de vie. La seule chose que l'on sache, c'est que l'enfant n'a pas été contaminé.

C.VII) LES RECOMMANDATIONS EN 2006 :

C.VII.1) Quelques chiffres :

En 2006, il y avait encore 1500 accouchements de femmes infectées par le VIH-1 par an.

La plupart de ces femmes avaient été contaminées par voie hétérosexuelle et 60 % d'entre elles étaient originaires d'Afrique noire.

Il y avait encore un tiers des femmes qui découvraient leur séropositivité à l'occasion de la grossesse.

Un tiers des naissances enregistrées par l'EPF survenaient chez des femmes qui avaient déjà accouché au moins une fois depuis qu'elles connaissaient leur séropositivité au VIH.

L'absence de traitement prophylactique (principalement des refus de traitement) ne représentait que 3 % de ces femmes mais contribuait à 20 % des cas de TME.

Le taux de TME du VIH-1 se stabilisait à 1 à 2 % tous traitements confondus et il y avait donc une quinzaine d'enfants contaminés par an, auxquels on ajoutait plusieurs cas de TME survenus lorsque la mère n'avait pas eu de dépistage ou qu'elle avait réalisé sa séroconversion pendant la grossesse.

Les échecs de prévention étaient liés autant à des carences de la prise en charge qu'à des échecs thérapeutiques réels **[29]**.

C.VII.2) Les nouveautés :

L' EPF avait analysé les cas résiduels de transmission chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse et avait mis en évidence plusieurs facteurs de risque :

- Le premier correspondait aux complications obstétricales, notamment aux accouchements prématurés. En effet, pour les naissances avant 33 SA, le taux de TME était de 6,8 % versus 1,2 % pour les enfants nés à terme ou modérément prématurés.

- Le second correspondait aux prises en charge tardives au troisième trimestre, voire au moment de l'accouchement (en cas de découverte tardive de la séropositivité maternelle).

- Le troisième correspondait aux traitements débutés tardivement. En effet, la durée moyenne de traitement était plus faible chez les mères ayant transmis le virus que chez celles ne l'ayant pas transmis (10,5 semaines

versus 16 semaines) .

- Le dernier facteur de risque mis en évidence correspondait aux défauts d'observance. En effet, 9 % des femmes analysées avaient une CV supérieure à 10 000 copies par mL, indépendamment de leur type de traitement et 50 % des cas de transmission analysés correspondaient à cette situation virologique.

Le risque de prématurité associé à la prise d'une multi-thérapie pendant la grossesse, initialement décrit par des équipes européennes, avait été confirmé dans des études de cohorte américaines et dans l'EPF (taux de prématurité de 15 % sous multi-thérapie versus 10 % sous mono ou bi-thérapie). Mais cette prématurité était modérée et n'était pas associée à une augmentation du risque de transmission du virus lorsque le traitement était virologiquement efficace.

La tolérance du ténofovir au cours de la grossesse restait à évaluer car le nombre d'enfants exposés au cours de la grossesse était encore trop réduit pour aboutir à des conclusions. Le principal effet indésirable (hors grossesse) de cette molécule est l'insuffisance rénale et on pensait qu'il existait un risque potentiel de toxicité rénale et des troubles de l'ossification pour l'enfant en cas d'exposition *in utero*. L'utilisation de cette molécule, si d'autres choix étaient possibles, restait non-recommandée en raison du manque de données.

Il avait été prouvé que le passage trans-placentaire de l'enfuvirtide (inhibiteur de fusion) était improbable au vu de ses propriétés physico-chimiques, mais l'expérience clinique était toujours trop faible pour tirer une quelconque conclusion sur une hypothétique toxicité fœtale [29].

C.VII.3) Les recommandations thérapeutiques :

Les recommandations thérapeutiques de 2006 étaient globalement les mêmes qu'en 2004. La seule différence significative concernait le moment où le traitement est initié. En effet, les données de l'EPF montraient que le taux de

TME était plus élevé quand la durée de traitement était inférieure à 3 mois et que le risque était particulièrement élevé en cas d'accouchement prématuré avant 7 mois, si la CV n'était pas encore contrôlée. Par conséquent, le groupe d'experts recommandait de commencer le traitement dès le début du second trimestre en présence d'un facteur de risque de prématurité (antécédent de prématurité, grossesse gémellaire, tabagisme, toxicomanie ou en cas de colonisation du col) ou si la CV maternelle était élevée (plus de 100 000 copies par mL), pour se donner le temps d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement et, éventuellement, de pouvoir l'adapter pour atteindre une charge virale indétectable (à l'époque : CV inférieure à 50 copies par mL) avant l'accouchement **[29]**.

C.VII.3.a) Les traitements anti-rétroviraux :

Aucune modification concernant les recommandations sur l'usage des anti-rétroviraux durant la grossesse n'a été apportée en 2006. La seule différence résidait dans la notion de CV indétectable qui passait d'une CV inférieure à 400 copies par mL à une CV inférieure à 50 copies par mL **[29]**.

C.VII.3.b) Le choix du mode d'accouchement :

Aucune modification concernant les recommandations sur le choix du mode d'accouchement n'a été apportée en 2006.

C.VII.3.c) Prise en charge des nouveau-nés :

Les recommandations sur la prise en charge du nouveau-né d'une mère infectée par le VIH avaient peu changé depuis 2004.

La seule différence résidait dans la mise en place d'un traitement renforcé chez le nourrisson prématuré de moins de 33 SA, si la CV maternelle était supérieure à 500 copies par mL.

Dans ce cas, deux options étaient discutées :

- la première était l'association zidovudine/lamivudine/nelfinavir,
- et la seconde, en cas de contre-indication à la voie orale, était l'association de la zidovudine IV et de la névirapine en dose unique à la naissance poursuivie par l'administration de l'association zidovudine/lamivudine *per os* dès que possible.

L'expérience sur l'utilisation du lopinavir/r laissait penser qu'il serait possible de l'utiliser dans un avenir proche, lorsque des résultats seraient publiés [29].

C.VII.4) Cas pratique :

Une patiente, Madame F, âgée de 35 ans était d'origine guinéenne. Sa séropositivité pour le VIH avait été découverte en septembre 2005 sur une baisse de l'acuité visuelle et des douleurs dues à un zona. En avril 2006, on « redécouvrait » que la patiente est séropositive au décours de sa troisième grossesse. Le début de cette grossesse datait de mars 2006. La patiente ne recevait donc aucun traitement anti-rétroviral.

Le 13 avril, sa CV était de 246 000 copies par mL et son taux de CD4 de 127 par mm³.

Elle présentait aussi une réactivation d'une toxoplasmose (positive depuis septembre 2005) : la PCR toxoplasmose était très positive et les Ac IgG toxoplasmose étaient à 14 000.

De plus la patiente était co-infectée par le VHB.

Elle présentait donc un risque de TME multiple au VIH, au VHB et à la toxoplasmose, d'autant plus qu'ici, la toxoplasmose était d'une souche africaine plus virulente.

La réalisation d'une amniocentèse était contre-indiquée et il fallait traiter la patiente le plus précocement possible contre le VIH et la toxoplasmose.

Le traitement anti-rétroviral a été instauré rapidement (le 16 mai) car la patiente avait une indication thérapeutique urgente à être traitée (CV élevée et taux de CD4 bas).

Ce traitement comportait 2 INTI et 1 I IP/r :

TRUVADA® (emtricitabine/ténofovir) : 0.0.1

TELZIR® (fos-amprénavir) : 1.0.1

NORVIR® (ritonavir) : 1.0.1

Il est important de préciser que l'emtricitabine et le ténofovir sont actifs contre le VHB. Ceci pouvant expliquer pourquoi il n'a pas été initié un traitement contenant plutôt la zidovudine.

Un traitement contre la toxoplasmose, poursuivi jusqu'à l'accouchement, a aussi été débuté précocement :

ADIAZINE® (sulfadiazine)

MALOCIDE® (pyriméthamine)

LEDERFOLINE® (acide folique)

La patiente a été vue en consultation le 26 mai : elle tolérait bien son traitement.

Le premier août, la PCR toxoplasmose devenait négative.

Le 30 août, ses résultats immuno-virologiques étaient :

- CV inférieure à 40 copies par ml,
- taux de CD4 de 171 par mm³ ,
- rapport T4/T8 de 0,47 et
- pourcentage de lymphocytes totaux de 19 %.

Les traitements anti-rétroviraux et contre la toxoplasmose étaient donc efficaces et on envisageait même l'accouchement par voie basse.

L'accouchement a finalement eu lieu le 10 octobre 2006, au terme de la grossesse, par césarienne programmée.

Durant l'accouchement, la mère a reçu une perfusion de RETROVIR® (zidovudine).

La patiente a donné naissance à une petite fille en bonne santé de 3,250 Kg, avec un score Apgar normal.

La petite a reçu du RETROVIR® en suspension buvable pendant ses premières semaines de vie.

A la naissance, la nouveau-née a été vaccinée par ENGERIX® (vaccin contre le VHB) dans un bras et dans l'autre, elle a reçu des gamma-globulines contre le VHB.

L'enfant a bien sûr été allaité de façon artificielle.

Le nourrisson n'a été contaminé ni par le VIH (ADN proviral négatif) ni par la toxoplasmose. Il ne semble pas qu'il ait été contaminé par l'hépatite B mais nous n'avons pas ces détails dans le dossier médicale de Madame F.

C.VIII) LES RECOMMANDATIONS EN 2008 :

C.VIII.1) Quelques chiffres :

En 2008, le nombre d'accouchements de femmes séropositives était toujours estimé à 1500 par an.

La plupart des femmes avaient été contaminées par voie hétérosexuelle et les deux tiers étaient d'origine subsaharienne.

Un tiers de ces femmes découvrait leur séropositivité pendant la grossesse.

Un tiers des naissances enregistrées par l'EPF survenait chez des femmes qui avaient déjà accouché au moins une fois depuis qu'elles connaissaient leur séropositivité au VIH.

La moitié des femmes enceintes séropositives traitées pendant la grossesse étaient traitées uniquement pour la prévention de la TME.

L'absence de traitement prophylactique (principalement des refus de traitement) ne représentait plus que 2 % de ces femmes.

Le taux de TME du VIH-1 restait de 1 à 2 %, tous traitements confondus, et il y avait donc une quinzaine d'enfants contaminés par an, auxquels il fallait ajouter plusieurs cas survenus lorsque la mère n'avait pas eu de dépistage ou lorsqu'elle avait réalisé sa séroconversion pendant la grossesse.

Les échecs de prévention étaient donc liés à des carences de la prise en charge et à des échecs thérapeutiques **[14]**.

C.VIII.2) Les nouveautés :

Le risque de prématurité associé à la prise de multi-thérapies pendant la

grossesse n'avait pas été retrouvé dans de nouvelles cohortes, notamment dans l'EPF.

Les données concernant le ténofovir pendant la grossesse étaient toujours trop insuffisantes pour que l'on puisse le recommander.

Le nelfinavir n'était plus disponible sur le marché en 2008 car lors de la production de VIRACEPT® , il y aurait eu une contamination par de l'ester d'éthyl de l'acide méthanesulfonique (molécule génotoxique). De ce fait, de nombreux lots furent rappelés en juin 2007.

En ce qui concernait les nouvelles familles d'anti-rétroviraux, il n'avait pas encore été rapporté d'études chez la femme enceinte pour les antagonistes de CCR-5 (le maraviroc) et les inhibiteurs de l'intégrase (raltégravir). En ce qui concernait l'enfuvirtide, il avait été prouvé que cette molécule ne passait pas le placenta et ne devait donc pas avoir d'effets indésirables sur le fœtus. Mais l'expérience clinique de cette molécule restait encore limitée **[14]**.

C.VIII.3) Prise en charge thérapeutique en 2008 :

Il n'y a quasiment aucune différence avec les recommandations de 2006.

La seule différence concernait la prise en charge post-exposition du nouveau-né prématuré.

Chez le prématuré de moins de 33 SA et dont la charge virale maternelle était supérieure à 500 copies par mL ou chez le prématuré de 33 SA ou plus présentant un risque élevé de transmission, l'intensification recommandée était l'association de la zidovudine (par voie IV si nécessaire), de la lamivudine (par voie orale) et d'une dose unique de névirapine administrée dans les premières heures de vie **[14]**.

C.VIII.4) Les études en cours :

L'essai thérapeutique randomisé (ANRS 135 Primeva) était en cours en 2008. Cet essai évaluait la pertinence d'une mono-thérapie de lopinavir/r, chez la mère n'ayant pas d'indication à être traitée pour elle-même pendant la

grossesse, tout en maintenant la zidovudine durant l'accouchement et durant les premiers jours de vie du nouveau-né [14].

C.VIII.5) Cas pratique :

Une patiente, Madame T, âgée de 31 ans, a découvert sa séropositivité en août 92 dans un centre de dépistage. Sa seconde grossesse menée à terme a commencé en septembre 2007.

La patiente recevait alors un traitement composé de 2 INTI et 1 IP :

KIVEXA® (lamivudine/abacavir) : 1/j

REYATAZ® (atazanavir) : 2/j

Le 22 novembre, sa CV était inférieure à 40 copies par mL et son taux de CD4 de 482 par mm³.

Le 6 mars, sa CV était inférieure à 40 copies par mL et son taux de CD4 de 555 par mm³.

Le 6 mai, sa CV était de 66 copies par mL et son taux de CD4 de 461 par mm³.

Le 22 mai, sa CV était de 612 copies par mL.

En raison de l'augmentation de la CV ce dernier mois, du NORVIR® (ritonavir) et du FUZEON® (enfuvirtide) ont été ajoutés pour la fin de la grossesse.

En effet, l'utilisation de l'enfuvirtide a sûrement été décidée pour avoir un effet virologique intense et rapide, car l'accouchement étant imminent.

Dans les recommandations 2008, dans les cas où la femme recevait déjà un traitement anti-rétroviral avant la grossesse et où la CV était détectable « *des combinaisons anti-rétrovirales adaptées au génotype de résistance et incluant des molécules habituellement non utilisées pendant la grossesse sont envisageables* ».

L'accouchement a eu lieu le 3 juin. La CV était de nouveau indétectable (inférieure à 40 copies par mL).

Au terme de la grossesse, une bradycardie fœtale a imposé la pratique d'une césarienne.

Aucun détail concernant la prise en charge thérapeutique durant l'accouchement et durant les premières semaines de vie du nouveau-né ne

sont disponibles dans le dossier médical maternel.

Le nouveau-né était un garçon de 3,550 Kg qui se portait bien (score Apgar 10 10 10).

Il ne semble pas avoir été contaminé.

C.IX) LES RECOMMANDATIONS DE 2010 :

Les recommandations de 2010 que nous avons développées dans la seconde partie de la thèse sont globalement les mêmes qu'en 2008.

La première différence réside dans l'extension des indications à traiter des adultes ayant des taux de CD4 supérieurs à 350 par mm³.

Cette extension va réduire la part de femmes traitées pendant la grossesse uniquement à visée prophylactique de la TME.

La seconde différence concerne le moment de l'initiation du traitement chez les femmes n'ayant pas d'indication à être traitées pour elles-mêmes, les experts ont renforcé les recommandations de 2008 qui préconisaient le commencement du traitement dès le début du second trimestre en présence d'un facteur de risque de prématurité ou si la charge virale maternelle était élevée.

A présent, ils recommandent, même face à une charge virale maternelle moins élevée ou en l'absence de risque d'accouchement prématuré, soit de débiter le traitement précocement à partir de 14 SA pour permettre d'alléger la prophylaxie périnatale, soit de commencer le traitement prophylactique avant 26 SA mais en sachant qu'il sera alors plus difficile d'atteindre une charge virale indétectable avant l'accouchement, ce qui impose la prophylaxie par zidovudine en période péri- et post-natale.

La dernière différence avec les anciennes recommandations est la possible réduction de la durée du traitement post-natal prophylactique du nouveau-né par la zidovudine à 4 semaines **[11]**.

C.X) RÉCAPITULATIF DES ÉVOLUTIONS :

C.X.1) Les chiffres sous forme de tableau récapitulatif :

Année	Nombre de grossesses menées à terme	Taux de TME	Pourcentage de femmes découvrant leur séropositivité pendant la grossesse	Pourcentage de femmes provenant des zones d'endémies	Pourcentage de femmes traitées pendant la grossesse
1996	500 à 600	5 % : avant, sans traitement :15 à 20 %	6 %	40 %	85%
1998	600	> 5 %	30 %	40 %	94 %
1999	800	> 5 %	33 %	45 %	92 %
2002	1200	1 à 2 %	28 %	40 %	94 %
2004	1500	1 à 2 %	33 %	60 %	98 %
2006	1500	1 à 2 %	33 %	60 %	97 %
2008	1500	1 à 2 %	33 %	67 %	98 %
2010	1500	1 à 2 %	25 %	67 %	98 %

Tableau 1: tableau comparant les différents chiffres épidémiologiques selon les années.

[14] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30]

La diffusion du traitement anti-rétroviral pendant la grossesse s'est réalisée très rapidement et est actuellement de 98 %.

Le nombre de grossesses menées à terme s'est progressivement accru à partir de 1996, jusqu'à atteindre en 2004 un équilibre d'environ 1500 grossesses par an.

Le taux de TME a nettement diminué en 1996 avec la diffusion de la monothérapie par zidovudine, puis il est passé à moins de 5 % en 1998/1999 pour se stabiliser à 1 à 2 % en 2002.

Donc, depuis 2004, on n'a pas progressé sur le nombre de femmes traitées, le nombre de grossesses menées à terme et le pourcentage d'enfants contaminés.

Le pourcentage de femmes découvrant leur séropositivité pendant la grossesse a longtemps représenté un tiers de ces femmes et il semble diminuer à un quart de ces femmes en 2010.

Le pourcentage de femmes provenant des zones d'endémies (surtout des femmes originaires d'Afrique subsaharienne) s'est accru de façon constante et atteint aujourd'hui les 2/3 des femmes séropositives enceintes en France **[14] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30]**.

C.X.2) Les grandes lignes des recommandations :

Dès 1994, l'essai clinique franco-américain ACTG 076 / ANRS 024 a permis de prouver qu'un traitement anti-rétroviral par la zidovudine durant la grossesse réduisait nettement le taux de TME.

Les recommandations de 1996 étaient basées sur cet essai thérapeutique et y ajoutaient quelques résultats complémentaires du cadre de l'essai. Mais la seule molécule vraiment recommandée était la zidovudine.

Dans les recommandations de 1998, on évoquait pour la première fois les facteurs de risque obstétricaux de TME et la notion de césarienne programmée. L'introduction d'une tri-thérapie au cours de la grossesse était envisagée chez

les femmes nécessitant un traitement pour elles-mêmes. Et on commençait à envisager une bi-thérapie comme traitement prophylactique de la TME.

Dans les recommandations de 1999, on conseillait de ne débiter le traitement prophylactique qu'à partir du troisième trimestre et on envisageait toujours une césarienne programmée.

Dans les recommandations de 2002, on conseillait de ne réaliser des césariennes programmées que dans certaines situations et le traitement prophylactique de la TME était toujours la zidovudine associé à une césarienne programmée ou des bi-thérapies ; tri-thérapies en cas de CV élevée ou d'impossibilité de réaliser une césarienne programmée.

Dans les recommandations de 2004, on conseillait la multi-thérapie (2 INTI et un IP) comme traitement prophylactique de la TME, et de renforcer la prophylaxie post-natale chez l'enfant lorsque la prise en charge de la mère n'était pas optimale.

Dans les recommandations de 2006, le groupe d'experts recommandait de commencer le traitement dès le début du second trimestre en présence d'un facteur de risque de prématurité ou de CV élevée.

Dans les recommandations de 2008, il n'y avait quasiment rien de nouveau.

Dans les recommandations de 2010, on évoque la possibilité de commencer le traitement prophylactique de la TME plus tôt (dès le second trimestre) pour alléger le traitement prophylactique en péri- et post-natales **[14]** **[24]** **[25]** **[26]** **[27]** **[28]** **[29]** **[30]**.

CONCLUSION

La diminution spectaculaire du taux de TME du VIH en France est due à la diffusion de stratégies de prévention très efficaces.

En effet, ce taux de TME est passé de 20 % avant 1994 à moins de 2 % actuellement.

La première stratégie anti-rétrovirale de prévention de la TME était une monothérapie de zidovudine.

Les multi-thérapies anti-rétrovirales puissantes disponibles depuis 1996 se sont progressivement diffusées et sont préconisées depuis 2004 dans la stratégie de prévention de la TME.

Ces multi-thérapies sont introduites au plus tard au troisième trimestre de grossesse (les recommandations actuelles préconisent même de débuter le traitement préventif plus tôt) chez les femmes n'ayant pas d'indication à être traitées pour elles-mêmes.

L'allaitement maternel est proscrit.

La zidovudine est toujours administrée en perfusion à la mère pendant le travail et au nouveau-né pendant ses premières semaines de vie.

La césarienne programmée, dont l'effet protecteur a été établi chez les femmes recevant la zidovudine en mono-thérapie, a été recommandée à partir de 1998. Cependant en 2002, ses indications se sont restreintes aux femmes ne recevant pas de combinaisons antirétrovirales puissantes pendant la grossesse ou aux femmes dont la charge virale est élevée peu avant l'accouchement.

Le taux de TME étant faible, la majorité des enfants n'ont pas été infectés mais ont été exposés aux anti-rétroviraux en périodes pré- et post-natales.

On connaît la toxicité de ces anti-rétroviraux sur les enfants à court terme.

Mais quelle est leur toxicité à long terme? Y a-t-il des interactions entre anti-rétroviraux et génome humain?

Nous n'aurons peut-être les réponses à ces questions que lorsque ces enfants, exposés pendant leur vie foétale, auront des enfants à leur tour.

Questionnaire VIH/grossesse

- **année de la grossesse :**

- **la mère :**
 - nom et prénom :
 - date de naissance :
 - âge au moment de la grossesse :
 - origine géographique :
 - date de découverte de la séropositivité :
 - mode de contamination :
 - groupe et sous groupe du virus :
 - virus mutés résistants ?
 - stade de la maladie :
 - au moment de la découverte de la grossesse :
 - charge virale :
 - taux de CD4 :
 - % de lymphocytes totaux :
 - rapport T4/T8 :
 - traitement :

 - co-infection avec le VHB ou le VHC ?
 - antécédents obstétricaux :
 - pare :
 - geste :

• **la grossesse :**

- date du début de la grossesse :
- ≠ bilans :

date	charge virale (copies/ml)	taux de CD4(/m ³)	T4/T8	% des L totaux	traitements	commentaires

- infections concomitantes et traitements :

- primo infection ?
- remarque :

• **l'accouchement :**

- date :
- terme de la grossesse :
- voie basse ou césarienne + explication :

- durée :
- ≠ événements :

- traitements :

• **le N-N:**

- date de naissance :
- sexe :
- poids :
- taille :
- périmètre crânien :
- score Apgar :
- bilan biologique :

- traitement :

- allaitement ?
- Contamination ?

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Infection à VIH et SIDA. In : E. PILLY 2008. Paris : Vivactis Plus, 2008. p. 468-487.
- [2] Visier L. Quelques aspects d'histoire sociale du SIDA. In : Médecine, Maladie, Société. Les maladies infectieuses. Montpellier : Sauramps médical, 2005. p. 87-105.
- [3] Sonigo Pierre. Un deuxième témoin : le virus du SIDA. In : Virus Dr Jekyll ou Mr Hyde?. Paris : Playtypus Press, 2003. p.94-117.
- [4] Mirko D. Grenk. Histoire du SIDA. Deuxième édition. Paris : Payot, 1990. 418 p.
- [5] Institut Pasteur. La recherche sur le VIH/SIDA à l'institut Pasteur. Paris : Institut Pasteur. Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/dossier/Sida/decouverte.htm> (consulté le 6/09/2010)
- [6] Agut H, Barin F, Barré-Sinoussi F and al. Les virus de l'immunodéficiência humaine. In : Les virus transmissibles par le sang. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1996. p. 105-148.
- [7] Katlama Christine, Ghosn Jade. VIH et SIDA. Prise en charge et suivi du patient. Paris : Masson, 2004. 178 p.
- [8] Katlama Christine, Ghosn Jade. VIH et SIDA. Prise en charge et suivi du patient. Deuxième édition. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2008. 193 p.

- [9] Lauro Fabien. Flt75.ovh.org (en ligne). Avril 2008. Disponible sur : <http://www.flt75.ovh.org/biotechno/s/immuno/structure.vih.jpg>.
(consulté le 10/09/2010)
- [10] Act Up Paris. SIDA, des bases pour comprendre. Deuxième édition de la collection information = pouvoir. Paris : la découverte, 2010. 199 p.
- [11] Yeni Patrick. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris : la documentation Française, 2010. 417 p.
- [12] Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Infection à VIH et SIDA. In : E. PILLY 2010. Paris : Vivactis Plus, 2010. p. 368-381.
- [13] Pulcini Céline. Infection à VIH. In : Maladies infectieuses. Internat médecine. Troisième édition. Paris : Vernazobres-Greggo, 2007. p 287-309.
- [14] Yeni Patrick. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2008. 412 p.
- [15] Dariosecq Jean-Michel, Taburet Anne-Marie, Girard Pierre-Marie. Infection VIH. Mémento thérapeutique 2009. Neuvième édition. Rueil-Malmaison : Doin, 2009. 470 p.
- [16] Vidal 2007. 83 ème édition. Issy- les -Moulineaux : Vidal, 2007.
- [17] Vidal 2010. 86 ème édition. Issy- les -Moulineaux : Vidal, 2010.

- [18] Rouzioux C, Mandelbrot L. Virus HIV. In : Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1999. p.165-183.
- [19] Girard Pierre-Marie, Katlama Christine, Pialoux Gilles. VIH. Septième édition. Rueil-Malmaison : Doin, 2007. 727 p.
- [20] Dariosecq Jean-Michel, Taburet Anne-Marie, Girard Pierre-Marie. Infection VIH. Mémento thérapeutique 2007. Huitième édition. Rueil-Malmaison : Doin, 2006. 435 p.
- [21] Criton Claire, Fener Patricia.(Femmes et SIDA) La sexualité et la grossesse de la femme confrontée au VIH/SIDA. (en ligne). Disponible sur < <http://femmesida.veille.inist.fr/spip.php?article12> > (consulté le 23/06/2010)
- [22] Berrebi A. Le SIDA au féminin. Rueil-Malmaison : Doin groupe liaison S.A, 2001. 242 p.
- [23] Rineau C. VIH et grossesse : Prévention de la transmission materno-fœtale. Thèse de doctorat en Médecine. Limoges : Université de Limoges, 1997. 153 p.
- [24] Dormont Jean. Prise en charge des personnes atteintes par le VIH. Paris : Flammarion médecine-sciences, 1996. 323 p.
- [25] Dormont jean. Stratégie d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH. Paris : Flammarion médecine-sciences, 1998. 111 p.
- [26] Delfraissy Jean-François. Prise en charge thérapeutique des personnes

infectées par le VIH. Paris : Flammarion médecine-sciences, 1999. 231 p.

- [27] Delfraissy Jean-François. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2002. 384 p.
- [28] Delfraissy Jean-François. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2004. 264 p.
- [29] Delfraissy Jean-François. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2006. 348 p.
- [30] Warszawski Josiane, Tubiana Roland, Le Chenadec Jérôme, et al. Transmission mère-enfant du VIH en France : l'impact majeur des stratégies de prévention- résultats de l'enquête périnatale française ANRS-EPF. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'institut de veille sanitaire*. 2008 ; 14-15 : p 98-101.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES :	2
REMERCIEMENTS.....	6
SOMMAIRE.....	7
INTRODUCTION.....	11
A)PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS.....	13
<i>A.I) Généralités sur le virus :</i>	13
A.I.1) Historique :.....	13
A.I.1.a) Les premières traces médicales du VIH/SIDA :.....	13
A.I.1.b) 1983-1986 : une recherche scientifique dynamique :.....	15
A.I.1.c) 1987-2010 : Un arsenal thérapeutique et des campagnes de prévention.....	16
A.I.2) Classement et structure du virus :.....	18
A.I.2.a) Classement :.....	18
A.I.2.b) Structure du virus :.....	18
A.I.2.c) Cycle de réplication :.....	20
A.I.3) Epidémiologie et transmission :.....	21
A.I.3.a) Epidémiologie en France :.....	21
A.I.3.b) Epidémiologie mondiale :.....	21
A.I.3.c) Les modes de transmission du VIH :.....	21
A.I.3.c.i) Transmission sexuelle :.....	21
A.I.3.c.ii) Transmission par le sang et ses dérivés :.....	21
1)Contamination par usage de drogues par voie intraveineuse (IV) :.....	22
2)Contamination par transfusion :.....	22
1)Les hémophiles :.....	22

2)Les transfusés :.....	22
A.I.3.c.iii) Transmission mère enfant :.....	22
A.I.4) Physiopathologie et stade de la maladie :.....	23
A.I.5) Diagnostic de l'infection VIH en France :.....	24
A.I.6) Prévention en France :	26
<i>A.II) Les traitements anti-rétroviraux :.....</i>	<i>27</i>
A.II.1) Les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) :.....	29
A.II.1.a) La zidovudine ou AZT :.....	29
A.II.1.b) La didanosine ou ddl :.....	30
A.II.1.c) La lamivudine ou 3TC :.....	30
A.II.1.d) La stavudine ou d4T :.....	30
A.II.1.e) L'abacavir ou ABC :.....	31
A.II.1.f) Le ténofovir ou TDF :.....	31
A.II.1.g) L'emtricitabine ou FTC :.....	32
A.II.2) Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :.....	32
A.II.2.a) La névirapine :	32
A.II.2.b) L'éfavirenz :.....	33
A.II.2.c) L'étravirine :.....	33
A.II.3) Les inhibiteurs de la protéase (IP) :.....	34
A.II.3.a) Le ritonavir :.....	34
A.II.3.b) Le saquinavir :	35
A.II.3.c) L'indinavir :.....	35
A.II.3.d) Le nelfinavir :.....	36
A.II.3.e) Le lopinavir :.....	36
A.II.3.f) Le fos-amprénavir :.....	36
A.II.3.g) L'atazanavir :.....	37

B.VI.1.b.ii) La mère a besoin d'un traitement pour elle-même :	50
B.VI.1.b.iii) Les traitements à instaurer :	50
B.VI.1.b.iv) Prise en charge tardive :	51
B.VI.1.b.v) Infection par le VIH-2 :	52
B.VI.2) Durant l'accouchement :	53
B.VI.2.a) Prophylaxie pendant l'accouchement :	53
B.VI.2.b) Choix du mode d'accouchement :	53
B.VI.2.c) Prise en charge du nouveau-né en salle de travail :	53
B.VI.3) Traitement prophylactique de l'enfant :	54
B.VI.3.a) Nouveau-né à terme avec faible risque de transmission :	54
B.VI.3.b) Nouveau-né à terme avec risques élevés de transmission : renforcement du traitement préventif :	55
B.VI.3.c) Le nouveau-né prématuré :	56
B.VI.3.d) Résistance du virus maternel aux anti-rétroviraux :	57
B.VI.3.e) Nourrisson de mère infectée par le VIH-2 :	58
B.VI.4) L'allaitement :	58
<i>B.VII) Tolérance des anti-rétroviraux pendant la grossesse chez la mère, et chez l'enfant :</i>	58
B.VII.1) Les INTI :	58
B.VII.1.a) Pour la mère :	58
B.VII.1.b) Pour l'enfant :	59
B.VII.2) Les INNTI :	60
B.VII.2.a) Pour la mère :	60
B.VII.2.b) Pour l'enfant :	60
B.VII.3) Les IP :	61
B.VII.3.a) Pour la mère :	61

B.VII.3.b) Pour l'enfant :.....	61
B.VII.4) Les IF :.....	61
B.VII.5) Les inhibiteurs d'intégrase :.....	62
B.VII.6) Les antagonistes du co-récepteur CCR5 :.....	62
B.VII.7) Surveillance des enfants exposés pendant la grossesse :.....	62
C)TROISIÈME PARTIE : ÉVOLUTION DES RECOMMANDATIONS DE PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DE LA MÈRE A L'ENFANT DU VIH DE 1996 À 2010.....	63
<i>C.I) Un pas décisif : les résultats de l'essai clinique franco américain actg 076 / ANRS 024 :.....</i>	<i>64</i>
<i>C.II) Recommandations en 1996 :.....</i>	<i>65</i>
C.II.1) Quelques chiffres :.....	65
C.II.2) Les nouveautés :.....	65
C.II.3) Les recommandations en 1996 :.....	66
C.II.3.a) Femmes non-suivies avant la grossesse :.....	67
C.II.3.b) Femmes suivies avant la grossesse :.....	67
C.II.3.b.i) Patientes non-traitées avant la grossesse :.....	67
C.II.3.b.ii) Patientes traitées avant la grossesse :.....	67
C.II.4) Les études en cours :.....	69
<i>C.III) Recommandations en 1998:.....</i>	<i>69</i>
C.III.1) Quelques chiffres :.....	69
C.III.2) Les nouveautés :.....	70
C.III.3) Les recommandations thérapeutiques en 1998 :.....	71
C.III.3.a) Les traitements anti-rétroviraux :.....	71
C.III.3.a.i) Patientes non traitées avant leur grossesse.....	71
C.III.3.a.ii) Patientes traitées avant leur grossesse :.....	72
C.III.3.b) Choix du mode d'accouchement :.....	73
C.III.3.c) Prise en charge des nouveau-nés :.....	73
C.III.4) Les études en cours :.....	74

C.III.5) Cas pratique :.....	74
<i>C.IV) Recommandations en 1999 :.....</i>	<i>75</i>
C.IV.1) Quelques chiffres :.....	75
C.IV.2) Les nouveautés :.....	76
C.IV.3) Les recommandations thérapeutiques en 1999 :.....	77
C.IV.3.a) Les traitements anti-rétroviraux :.....	77
C.IV.3.a.i) Patientes non-traitées avant leur grossesse :.....	77
C.IV.3.a.ii) Patientes traitées avant leur grossesse :.....	78
C.IV.3.b) Choix du mode d'accouchement :.....	78
C.IV.3.c) Prise en charge des nouveau-nés :.....	79
C.IV.4) Les études en cours :.....	79
C.IV.5) Cas pratique :.....	79
<i>C.V) Les recommandations en 2002 :.....</i>	<i>80</i>
C.V.1) Quelques chiffres :.....	80
C.V.2) Les nouveautés :.....	81
C.V.3) Les recommandations thérapeutiques en 2002 :.....	82
C.V.3.a) Les traitements anti-rétroviraux :.....	82
C.V.3.a.i) Patientes non-traitées avant leur grossesse :.....	82
C.V.3.a.ii) Patientes traitées avant leur grossesse :.....	83
C.V.3.a.iii) Prise en charge tardive en fin de grossesse :.....	84
1)Prise en charge tardive :.....	84
2)Prise en charge très tardive :.....	84
C.V.3.a.iv) Patiente désirant débiter une grossesse :.....	84
C.V.3.b) Choix du mode d'accouchement :.....	85
C.V.3.c) Prise en charge des nouveau-nés :.....	85
C.V.4) Cas pratique :.....	86
<i>C.VI) Les recommandations en 2004 :.....</i>	<i>87</i>

C.VI.1) Quelques chiffres :.....	87
C.VI.2) Les nouveautés :.....	87
C.VI.3) Les recommandations thérapeutiques en 2004 :.....	89
C.VI.3.a) Les traitements anti-rétroviraux :.....	89
C.VI.3.b) Choix du mode d'accouchement :.....	90
C.VI.3.c) Prise en charge des nouveau-nés :.....	90
C.VI.4) Cas pratique :.....	91
<i>C.VII) Les recommandations en 2006 :.....</i>	<i>92</i>
C.VII.1) Quelques chiffres :.....	92
C.VII.2) Les nouveautés :.....	93
C.VII.3) Les recommandations thérapeutiques :.....	94
C.VII.3.a) Les traitements anti-rétroviraux :.....	95
C.VII.3.b) Le choix du mode d'accouchement :.....	95
C.VII.3.c) Prise en charge des nouveau-nés :.....	95
C.VII.4) Cas pratique :.....	96
<i>C.VIII) Les recommandations en 2008 :.....</i>	<i>98</i>
C.VIII.1) Quelques chiffres :.....	98
C.VIII.2) Les nouveautés :.....	98
C.VIII.3) Prise en charge thérapeutique en 2008 :.....	99
C.VIII.4) Les études en cours :.....	99
C.VIII.5) Cas pratique :.....	100
<i>C.IX) Les recommandations de 2010 :.....</i>	<i>101</i>
<i>C.X) Récapitulatif des évolutions :.....</i>	<i>102</i>
C.X.1) Les chiffres sous forme de tableau récapitulatif :.....	102
C.X.2) Les grandes lignes des recommandations :.....	103
CONCLUSION.....	105
ANNEXE	106

BIBLIOGRAPHIE.....	109
TABLE DES MATIÈRES.....	113
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	120
TABLE DES TABLEAUX.....	120
SERMENT DE GALIEN	121
RÉSUMÉ DE LA THÈSE :.....	124
MOTS CLÉS :.....	124

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : la structure du VIH.....	18
Figure 2 : cycle de réplication du VIH	20
Figure 3 : cibles des antirétroviraux.....	28

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU I : TABLEAU COMPARANT LES DIFFÉRENTS CHIFFRES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SELON LES ANNÉES.....	102
--	-----

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant a diminué de façon spectaculaire de 1994 (taux de 20 %) à aujourd'hui (moins de 2 %). Cette diminution est due à des stratégies de prévention efficaces.

Cette thèse aborde en premier lieu les généralités sur le VIH et les anti-rétroviraux.

En second lieu, elle présente des généralités sur la transmission du virus de la mère à l'enfant et les stratégies actuelles de prévention de cette transmission.

Enfin, la dernière partie reprend, une à une, les différentes recommandations, émanant de groupe d'expert, parues de 1996 à 2010 en mettant en évidence les nouveautés et les évolutions dans la stratégie de prévention de la transmission de la mère à l'enfant. Ces recommandations étant illustrées par des cas cliniques recueillis au service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHRU de Limoges.

MOTS CLÉS :

1 : VIH

2 : prévention

3 : transmission mère-enfant

4 : grossesse

5 : recommandations

6 : anti-rétroviraux