

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Désir d'enfant
et grossesse
(mai 2018)

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission « Désir d'enfant et grossesse »

Sous la direction du Pr Laurent MANDELBROT, CHU Louis Mourier, Colombes

Stéphane BLANCHE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Véronique BOYER	AIDES, Paris
Louis BUJAN	CHU Toulouse
François DABIS	INSERM U1219, Université Bordeaux
Philippe FAUCHER	CHU Trousseau, Paris
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Marialuisa PARTISANI	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Corinne TAERON	ARCAT, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Roland TUBIANA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Josiane WARSZAWSKI	INSERM U1022, Kremlin-Bicêtre

Les parties surlignées du texte sont celles qui ont été modifiées ou ajoutées en mai 2018 à la précédente version du chapitre (octobre 2017).

Introduction

La santé reproductive, qui comprend à la fois la prévention des grossesses non désirées et le désir totalement légitime de devenir parents, occupe une place importante chez les femmes et hommes vivant avec le VIH. Ce chapitre aborde : le projet d'enfant (prise en charge préconceptionnelle), le dépistage du VIH dans le cadre de la procréation, la contraception et l'interruption volontaire de grossesse, la prise en charge des femmes enceintes et la prévention de la transmission mère-enfant.

Désir d'enfant

Le désir d'enfant doit être abordé précocement dans le suivi d'une personne vivant avec le VIH, afin de lui permettre d'anticiper la baisse de fertilité liée à l'âge et de limiter les prises de risque par ignorance. Dès que la personne ou le couple manifeste son désir d'enfant, il doit recevoir des informations et des conseils adaptés à sa situation au cours d'une ou plusieurs consultations préconceptionnelles, dont le but est de préparer la grossesse en préservant la santé des membres du couple et du futur enfant. Dans tous les cas, l'objectif prioritaire est de maintenir une charge virale < 50 copies/ml. Par ailleurs, si la femme est porteuse du VIH, il s'agit de choisir une stratégie antirétrovirale selon les données actuellement disponibles pour optimiser les bénéfices et minimiser les risques liés à l'exposition prolongée du fœtus aux médicaments. Cette prise en charge peut être faite par le médecin référent VIH et/ou par un gynécologue ou obstétricien. Les COREVIH ont une place dans l'accès aux soins et l'organisation de ce dispositif préconceptionnel et dans l'orientation des couples vers des équipes assurant ce suivi. La discussion doit aborder aussi bien les choix thérapeutiques que les modalités de la conception.

Un objectif fondamental est la prévention de la transmission sexuelle au sein du couple. La procréation naturelle ou l'AMP peuvent être discutées en fonction du ou des membre(s) du couple porteur(s) du VIH et de l'évaluation : a) des risques de transmission du VIH ; b) de la fertilité et c) des méthodes de protection utilisées par le couple. Le « Treatment as Prevention » (TasP) est devenu désormais le moyen prioritaire de prévention. L'AMP, qui a joué un rôle important pendant des années pour permettre la procréation sans risque de transmission virale, est aujourd'hui essentiellement indiquée en cas de troubles de la fertilité.

Données actuelles

Données épidémiologiques sur la transmission sexuelle et la procréation

L'absence de transmission virale au sein de couples hétérosexuels ayant des rapports sans préservatif est établie dans des conditions de traitement antirétroviral bien pris, de charge virale plasmatique indétectable < 50 copies/ml depuis plus de 6 mois (TasP), d'absence de toute infection génitale chez les deux partenaires. Dans une méta-analyse (1), sur 2 848 personnes-années de suivi sans utilisation régulière de préservatifs, il n'y a eu aucun cas de contamination du partenaire lorsque le patient traité avait une charge virale documentée <400 copies/mL (IC à 95 % = 0-0,01). L'étude permet d'estimer que le risque est inférieur à 1/10 000 par an dans ces conditions.

Données virologiques

Chez les hommes non traités, le VIH est retrouvé dans le sperme, sous forme de particules virales libres (ARN viral) dans le liquide séminal, à des niveaux allant de 50 copies à 10⁷ copies/mL, et sous forme de virus intégré à l'ADN cellulaire (ADN proviral) dans les leucocytes. La possibilité d'une infection du spermatozoïde lui-même par le VIH est très improbable au vu des données biologiques et épidémiologiques. C'est le rationnel pour utiliser l'AMP après « lavage de sperme » comme moyen de prévention de la transmission.

Un traitement antirétroviral efficace réduit la charge virale séminale de façon spectaculaire en quelques semaines, avec un délai par rapport à la réduction de la charge virale plasmatique. Des discordances sont parfois observées, la charge virale séminale pouvant rester détectable plusieurs mois après être devenue indétectable dans le sang (2). Plusieurs facteurs ont été décrits comme étant associés à la réplication locale dans le compartiment génital :

- 1) les infections ou inflammations génitales, même asymptomatiques ;

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

2) la faible diffusion de certains antirétroviraux (ARV), en sachant que les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), le darunavir, et surtout la rilpivirine et les anti-intégrases (INI: raltegravir, elvitegravir et dolutegravir) atteignent les concentrations cibles dans le tractus génital ;

3) un réservoir viral cellulaire sanguin élevé ou un déficit immunitaire, reflété par un nadir de CD4 < 250 /mm³ qui est souvent associé à un taux sanguin élevé d'ADN VIH-1 (3).

Des études effectuées dans le cadre de l'AMP indiquent que la présence du VIH dans le sperme est peu fréquente chez des hommes ayant une charge virale sanguine indétectable au long cours (3 à 5 % des patients) (4, 5). Toutefois, la recherche de virus peut être négative sur un éjaculat et positive sur le suivant (6) (7). L'étude EVARIST menée chez des HSH traités efficacement confirme ces données (3) : lorsque la CV était < 50 copies/mL dans le sang, elle l'était également dans le sperme dans 92 % des cas. Dans les 8 % de cas restants, la charge virale séminale était très basse (médiane à 145 copies/mL), associée à un niveau élevé d'ADN VIH-1 dans le sang et elle n'était pas influencée par la présence d'IST. Chez la femme, la présence de virus dans les sécrétions cervicovaginales de femmes séropositives a été moins étudiée. Elle est également corrélée à la charge virale plasmatique (8, 9), mais le VIH peut être présent dans les sécrétions génitales même si la charge virale sanguine est indétectable (7).

L'ensemble de ces données ne remet néanmoins pas en question l'efficacité du traitement antirétroviral en terme de transmission du VIH, attestée par les résultats d'essais thérapeutiques et des études observationnelles.

Données sur la fertilité

La fertilité de la femme diminue à partir de 35 ans. Par ailleurs, certains auteurs ont rapporté une fréquence accrue d'insuffisance ovarienne chez les femmes infectées par le VIH par rapport à des femmes non infectées du même âge (10) ; d'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette différence. Les taux de succès en AMP sont moins bons lorsque la femme est porteuse du VIH que chez des femmes de même âge séronégatives pour le VIH (11).

Prise en charge préconceptionnelle

Prise en charge préconceptionnelle pour la femme vivant avec le VIH

Le projet de grossesse n'est pas toujours explicite, mais il faut y penser chez toute femme en âge de procréer, pour anticiper une prise en charge adaptée.

L'évaluation initiale comporte l'analyse des éléments suivants :

- la situation médicale VIH : antécédents, état clinique et immuno-virologique ;
- les traitements ARV et leur historique (motifs de changements, intolérances, résistances) ;
- les statuts sérologiques VHB et VHC ;
- le contexte de fertilité : grossesses précédentes, antécédents gynécologiques, antécédents de paternité ou d'infertilité chez le partenaire, âge de la femme ;
- la relation du couple, la connaissance de la séropositivité par le conjoint, son statut sérologique.

Le praticien doit répondre aux questions du couple et lui fournir des informations fondamentales :

- la grossesse n'est pas un facteur aggravant l'évolution de l'infection par le VIH ;
- le risque principal est la transmission du virus de la mère à l'enfant ;
- les traitements ARV sont une prévention très efficace contre la transmission mère-enfant (TME) s'ils sont pris régulièrement ; les risques d'effets indésirables pour la mère et l'enfant sont faibles mais non nuls ;
- il s'agit de grossesses à risque nécessitant un suivi interdisciplinaire pendant la grossesse, puis un suivi pédiatrique de l'enfant pendant les premiers mois de vie.

Choix des stratégies thérapeutiques

Préparation de la grossesse

Dans le cadre d'un projet de grossesse exprimé, chez une femme sous traitement, il faut anticiper et choisir des molécules compatibles avec la grossesse (Cf. paragraphe « Grossesse »). Chez une femme qui n'est pas encore traitée, la mise en route d'un traitement antirétroviral est nécessaire pour trois raisons :

1) l'intérêt de la femme elle-même à long terme ([Cf. chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral »](#)) ;

2) réduire au maximum le risque de TME ;

3) réduire le risque de transmission au conjoint en cas de rapport sexuel sans préservatif.

Il est aussi conseillé, comme pour toute femme, de mettre à jour les vaccinations : rubéole-oreillons-rougeole, sous contraception, en cas de sérologie rubéole négative (sauf si elles ont déjà été correctement vaccinées deux fois dans leur vie ou en cas de déficit immunitaire franc), hépatite B (en cas de sérologie négative ou taux d'anticorps non protecteur, Cf. paragraphe « Vaccinations »), la coqueluche en l'absence de rappel de moins de 10 ans (Cf. calendrier vaccinal 2017), de prescrire une supplémentation en acide folique (0,4 mg/jour à débiter au moins 2 mois avant la conception et à poursuivre les 2 premiers mois de grossesse) et d'encourager l'arrêt de l'alcool, du tabac et d'autres toxiques.

Situations dans lesquelles une grossesse est déconseillée

Comme pour toute femme atteinte d'une pathologie chronique, plutôt que de formuler des contre-indications formelles et définitives, il est parfois nécessaire de conseiller de différer la conception : infection opportuniste en cours, situation d'échec virologique, maladie sévère surajoutée (cancer, insuffisance rénale ou hépatique, HTAP, cardiopathie...), pathologie psychiatrique non contrôlée, situation sociale critique, usage de stupéfiants ou alcoolisme. L'avis du médecin sera d'autant mieux entendu qu'il proposera un accompagnement d'équipe pour améliorer les problèmes rencontrés par la femme et/ou par le couple, ce qui lui permettra d'espérer concevoir un enfant dans les meilleures conditions.

Prise en charge préconceptionnelle pour l'homme vivant avec le VIH

Les praticiens doivent expliquer les conditions nécessaires pour une procréation naturelle sans risque, proposer une évaluation de la fertilité du couple et en cas d'anomalie l'orienter vers l'AMP.

Dans les cas particuliers où une pathologie grave évolutive (liée ou non au VIH) compromet le pronostic vital, il faut mettre en garde avec empathie le couple quant aux conséquences possibles pour l'enfant, comme pour toute pathologie.

Il n'existe pas de transmission verticale père-enfant du VIH. Les traitements actuels du VIH n'ont pas de retentissement connu sur la descendance.

Co-infections par les virus des hépatites et procréation

L'évaluation virologique et hépatique doit être effectuée avant la conception. Il faut informer du risque de transmission du VHB (plus exceptionnellement du VHC) au sein du couple et de la mère à l'enfant, des possibles toxicités médicamenteuses, notamment concernant la ribavirine, et l'association entre l'infection par le VHC et un risque accru de complications de la grossesse, notamment cholestases gravidiques et accouchement prématuré. En cas d'infection par le VHB, il est nécessaire de vacciner le conjoint s'il n'est pas immunisé.

Recommandations concernant les traitements chez la femme

Un traitement de l'infection par le VHC doit être envisagé avant la grossesse, selon les recommandations de l'AFEF¹ (Cf. chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »). La ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse et durant les 4 mois qui la précèdent, car elle est mutagène, génotoxique et tératogène chez l'animal. Il n'existe pas encore de données sur l'utilisation des nouveaux médicaments de l'hépatite C chez des femmes enceintes ou allaitantes. Il est donc recommandé par l'AFEF de ne pas utiliser les agents antiviraux directs au cours de la grossesse et de l'allaitement et d'arrêter les anti-viraux anti VHC si une grossesse survient en cours de traitement.

En cas d'infection par le VHB, le traitement antirétroviral doit inclure ténofovir et emtricitabine/lamivudine (Cf. chapitres « Initiation d'un premier traitement antirétroviral » et « Co-infections par les virus des hépatites »).

Recommandations concernant les traitements chez l'homme

Concernant le VHC, comme chez la femme, il est conseillé de traiter l'infection avant de débiter une grossesse. En effet, le VHC peut être détecté dans le liquide séminal, même si la transmission sexuelle de ce virus est rare, le plus souvent associée à des circonstances particulières (exposition au sang lors du rapport sexuel). Il n'y a pas de transmission VHC directe père-enfant. En cas de traitement par ribavirine, il doit être arrêté par le père 7 mois avant la conception. Dans des cas exceptionnels où le projet de grossesse ne peut pas être différé de 7 mois, le couple peut être

¹ <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/recommandations/RecommandationsAFEFMars2017.pdf>

adressé en centre d'Assistance médicale à la procréation pour discuter de l'éventualité d'une congélation du sperme avant traitement.

Il n'y a aucune donnée publiée à ce jour sur l'impact des antiviraux directs anti-VHC sur les spermatozoïdes et il n'existe pas de recommandation spécifique à ce titre.

L'ADN du VHB est détectable dans le liquide séminal et l'infectiosité du sperme d'hommes porteurs du VHB est démontrée. Certains travaux ont rapporté l'intégration d'ADN du VHB dans le génome des spermatozoïdes, voire une possibilité de transmission verticale à travers la lignée germinale à l'embryon. En cas d'infection par le VHB, le traitement ARV doit inclure ténofovir et emtricitabine/lamivudine (Cf. chapitres [« Initiation d'un premier traitement antirétroviral »](#) et [« Co-infections par les virus des hépatites »](#)).

Procréation naturelle

Grâce à l'efficacité des traitements ARV et des très faibles risques de transmission en conditions de succès virologique, la procréation naturelle avec le TasP est désormais considérée comme la première option.

Le principal risque de la procréation naturelle est d'être tentée par des couples mal informés ne respectant pas les conditions pour limiter le risque de transmission sexuelle. Ainsi, la procréation naturelle justifie un accompagnement médical et selon les situations psychologiques. L'évaluation médicale doit comporter l'analyse :

- des conditions virologiques : traitement antirétroviral au long cours avec bonne observance et charge virale plasmatique indétectable depuis au moins 6 mois chez le partenaire séropositif ;
- des conditions locales : absence d'infection, d'inflammation et de plaie génitale chez les deux partenaires (confirmée au besoin avec l'aide de prélèvements microbiologiques), expliquer l'importance d'éviter les irritations des muqueuses (conseiller éventuellement l'emploi d'un gel lubrifiant à base d'eau ne contenant pas de spermicide) ;
- des conditions de fertilité, au minimum par l'interrogatoire, En cas d'antécédents d'infertilité féminine ou masculine, de cycles menstruels irréguliers, voire d'aménorrhée, d'infection pelvienne, ou d'âge de la femme > 35, le couple doit être adressé d'emblée à un spécialiste de l'AMP ou d'un gynécologue-obstétricien, qui pourra prescrire au cas par cas des explorations complémentaires et proposer une orientation en AMP si nécessaire.

Assistance médicale à la procréation (AMP)

Aujourd'hui, l'AMP a pour principale indication de traiter une infertilité, que l'homme, la femme ou les deux soient porteurs du VIH et/ou des virus des hépatites B ou C. Il s'agit aussi d'un moyen de prévention du risque de transmission du VIH dans un couple sérodifférent. L'AMP avec sperme préparé (« lavé ») a été à l'origine des programmes d'AMP à risque viral à partir de 2001 en France et a été pendant plusieurs années l'option offrant la meilleure sécurité. Une revue portant sur 20 programmes d'AMP n'a trouvé aucune contamination sur 9 466 cycles lorsque l'homme est porteur du VIH (12). Lorsque la femme est infectée par le VIH, il n'a jamais été montré de risque de contamination de l'enfant *via* l'ovocyte. Le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant après une AMP est donc le même qu'après une grossesse spontanée.

Grâce au concept du TasP, cette approche n'est plus recommandée de première intention, même si elle reste une alternative. D'ailleurs, en cas de demande d'AMP pour infertilité, un traitement antirétroviral reste naturellement recommandé pour la ou les membres du couple vivant(s) avec le VIH.

Différentes modalités d'AMP

En cas d'échec des tentatives de procréation naturelle ou d'auto-inséminations, un délai d'un an semble raisonnable pour proposer un bilan d'infertilité lorsque la femme est jeune et qu'il n'y a pas d'antécédent notable. L'exploration est recommandée sans délai en cas d'antécédent d'infertilité, de pathologie pourvoyeuse d'infertilité (par exemple infection pelvienne, grossesse extra-utérine ou endométriose), ou lorsque l'âge est > 35 ans, pour éviter une perte de chance de succès lors d'une éventuelle AMP. Au-delà de 38 ans, il est fréquent que l'AMP ne soit plus possible du fait d'une réserve ovarienne insuffisante. On conseille donc de ne pas différer la réalisation du projet d'enfant lorsque celui-ci semble mûr au sein du couple, et que le contrôle de l'infection à VIH et des éventuelles co-infections est satisfaisant.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

Avant d'envisager une AMP, un bilan de fertilité est nécessaire chez les deux partenaires. Pour l'homme sont proposés au minimum un spermogramme et un examen clinique. Pour la femme, sont évalués l'utérus et les trompes (hystérosalpingographie, échographie, éventuellement hystérocopie et coelioscopie) et la réserve ovarienne (dosages sanguins hormonaux et échographie). Les sérologies exigées avant toute AMP sont : syphilis, VIH, VHC et VHB chez les deux partenaires, rubéole et toxoplasmose chez la femme.

Dans certains cas d'infertilité, notamment de cause féminine, des traitements médicaux ou chirurgicaux hors-AMP peuvent être proposés.

Pour toute AMP, lorsque l'homme est porteur du VIH, une sélection des spermatozoïdes est effectuée. Une partie de l'échantillon fait l'objet d'une analyse virologique, une autre est congelée pour être utilisée si la recherche de virus est négative. En cas de VIH-2, l'analyse virologique doit être réalisée dans un laboratoire de référence du VIH-2.

La méthode la plus simple d'AMP est l'insémination artificielle intra-utérine (IIU), qui consiste à déposer les spermatozoïdes dans la cavité utérine. Les chances de succès en l'absence de pathologie tubaire chez la femme sont d'environ 15-20 % par cycle. Les cycles peuvent être répétés tous les mois ou deux mois jusqu'à 6 fois.

La fécondation in vitro (FIV) comporte une stimulation ovarienne, une ponction transvaginale sous échographie, puis la mise en présence des spermatozoïdes et des ovules. En cas de sperme très déficient, on propose la micro-injection des spermatozoïdes (ICSI = Intra-Cytoplasmic Sperm Injection). Les embryons obtenus sont transférés dans l'utérus après culture au laboratoire. Les chances de grossesse de la FIV et de l'ICSI sont de 25 à 35 % par cycle. On peut faire deux ou trois tentatives par an. L'Assurance-maladie prend en charge un maximum de 4 tentatives. Le transfert d'éventuels embryons congelés permet des chances supplémentaires à chaque tentative.

État des pratiques

L'AMP pour les patients infectés par le VIH est proposée dans 12 régions en France (dont les Antilles). Selon l'Agence de la biomédecine², l'activité d'AMP en contexte viral VIH diminue progressivement en raison de l'extension du conseil pré-conceptionnel et de la procréation naturelle. En France, 688 tentatives (insémination, FIV/ICSI, transfert d'embryon congelé) ont été réalisées en 2014 dans un contexte de VIH, aboutissant à la naissance de 82 enfants, tous non-infectés par VIH. L'activité d'AMP en contexte viral VIH concerne désormais pour moitié des femmes infectées et majoritairement des couples infertiles. Elle représente 0,5 % du total des tentatives d'AMP intraconjugales. Les taux de grossesse sont moins bons lorsque la femme est infectée que lorsqu'il s'agit de l'homme. Seulement la moitié des couples pris en charge dans un centre d'AMP et concernés par le VIH aura finalement un enfant. Par ailleurs, selon les données de la cohorte EPF, environ 4 % des femmes enceintes séropositives pour le VIH ont eu recours à un traitement d'infertilité (AMP ou traitement médical ou chirurgical autre que l'AMP) pour obtenir leur grossesse.

Les difficultés sont celles habituellement rencontrées en AMP, avec des délais longs (jusqu'à 12-18 mois) comparables à ceux de l'AMP hors du contexte viral. Comme pour les autres couples infertiles, l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme ou de sa réserve ovarienne, qui chute à partir de 35 ans. Les protocoles sont contraignants pour la femme. La politique générale en AMP est de diminuer le risque de grossesses multiples qui favorisent les pathologies périnatales, notamment un taux élevé de prématurité. Selon l'Agence de la biomédecine il existe un bon équilibre entre l'offre et la demande mais une mauvaise répartition de l'activité sur le territoire impose des déplacements importants à certains couples.

AMP en cas d'anomalies extrêmes du sperme

Dans les cas extrêmes d'absence de spermatozoïde dans l'éjaculat, l'ICSI avec des spermatozoïdes prélevés chirurgicalement associé à une technique de lavage du spermatozoïde sur goutte est proposé par certaines équipes spécialisées après évaluation par l'équipe pluridisciplinaire et information des couples. Plusieurs séries ont été rapportées sans aucun cas de transmission, même si les effectifs sont insuffisants pour affirmer un risque nul (13-16). Cette approche est autorisée selon des pratiques de laboratoire précisées dans le guide de bonnes pratiques révisé en 2017 (Cf. *infra*), si la charge virale sanguine est indétectable environ 6 mois avant et dans le mois qui précède le prélèvement.

² <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>

Don de gamètes

Le recours à des gamètes de donneur(se) (indemne de toute infection à VIH, VHC, VHB) est une alternative pour les couples dont l'un des membres présente une stérilité non traitable. Ces couples doivent pouvoir être pris en charge comme les autres couples stériles sans discrimination. Le don d'ovocyte étant insuffisamment développé en France, certains couples consultent à l'étranger en cas d'insuffisance ovarienne.

En pratique : conditions d'accès à l'AMP applicables aux couples concernés par le VIH

Les conditions générales de l'AMP et celles spécifiques au risque viral sont définies par les lois de bioéthique de 2011³. L'infection à VIH ne doit pas mener à une discrimination dans la prise en charge en AMP. Ces activités sont réalisées en toute sécurité dans des centres ayant mis en place des procédures et des circuits spécifiques conformément aux règles de bonnes pratiques en AMP, qui ont été récemment simplifiées par l'Arrêté du 30 juin 2017⁴.

Selon les conditions habituelles actuelles d'accès à l'AMP hors du contexte viral (art L2141-2 du CSP, susceptible néanmoins d'évolution suite aux positions du Comité Consultatif National d'Ethique):

- couple stable (homme et femme), marié ou ayant une vie commune ;
- les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer.

Les actes de virologie et d'AMP sont pris en charge à 100 % par l'Assurance-maladie (demande spécifique distincte de celle de l'ALD pour l'infection par le VIH). Les bénéficiaires de l'aide médicale d'État ne sont pas éligibles. Aucune tentative n'est prise en charge au-delà du 43^e anniversaire de la femme.

Concernant spécifiquement le contexte VIH, les grandes règles (sans détailler les procédures de laboratoire et la validation de la sécurité virologique) sont les suivantes :

La prise en charge doit être faite par une équipe pluridisciplinaire, comportant les spécialistes de l'AMP, un virologue (microbiologiste), un psychologue ou psychiatre et un médecin spécialiste du VIH et en cas de co-infection un spécialiste des hépatites B et C. Le médecin qui suit l'infection à VIH, ainsi que son médecin traitant lorsque c'est jugé nécessaire, sont associés à la réflexion sur la prise en charge en AMP.

Conformément aux recommandations en vigueur, le patient infecté par le VIH est traité et suivi pour son infection pendant toute la durée de la prise en charge en AMP. Ce suivi est vérifié par l'équipe médicale.

En cas de pathologie grave concomitante, la prise en charge en AMP est discutée en tenant compte des perspectives de guérison ou de stabilisation de la pathologie.

L'infection VIH est contrôlée au vu du taux de CD4 (supérieur à 200/mm³ sauf exception médicalement justifiée) et de la charge virale plasmatique indétectable, mesurés par deux bilans successifs, autant que possible espacés de 3 mois et dans les 6 mois précédant l'AMP. Pour une prise en charge en préservation de la fertilité d'un patient présentant une infection VIH connue, un contrôle dans les jours qui précèdent la conservation est acceptable.

Ultérieurement, la valeur de la charge virale est vérifiée au moins tous les 3 mois pendant toute la durée de la prise en charge.

Dans les cas exceptionnels où l'infection n'est pas traitée ou que la charge virale, bien que stable et contrôlée, ne soit pas strictement indétectable, la prise en charge en AMP est discutée par l'équipe pluridisciplinaire au cas par cas.

Si la femme est infectée par le VIH, une prise en charge préconceptionnelle adaptée à l'infection virale est organisée avant la mise en œuvre de l'AMP.

Dans les cas exceptionnels où le patient n'est pas traité et a en outre une charge virale VIH1 plasmatique indétectable, des investigations virologiques complémentaires sont nécessaires.

En cas d'infection par le VIH2, la recherche d'ARN viral est faite dans un laboratoire ayant l'expertise de la technique de mesure de la charge virale VIH2.

³ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102&dateTexte=&categorieLien=id>

⁴ https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20170630_rbpamp.pdf

Pour la personne non infectée du couple, une sérologie VH-I est effectuée au plus tôt dans les quinze jours qui précèdent la tentative d'AMP. Une sérologie VIH est effectuée un mois et trois mois après la tentative d'AMP chez la conjointe d'un homme infecté par le VIH.

Demandes d'adoption

L'adoption d'un enfant peut être envisagée lorsque les recours en AMP sont épuisés, ou bien par choix. L'agrément d'adoption ne doit pas être refusé au seul motif d'une infection par le VIH. Il n'y a d'ailleurs pas d'obligation à révéler son statut VIH lors d'une demande d'agrément et il n'est en aucun cas mentionné sur le certificat médical d'aptitude.

Quelle est la place en 2017 d'autres mesures visant à diminuer le risque de transmission du VIH dans le couple en cas de projet de grossesse ?

Lorsque le couple, après avoir été bien informé sur les connaissances actuelles opte pour la procréation naturelle, la principale recommandation est d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable au long cours (plus de 6 mois) chez le/la partenaire vivant avec le VIH, par un traitement antirétroviral.

Il est nécessaire de traiter toute infection ou lésion génitale chez l'un des partenaires.

En revanche, aucune autre mesure n'apporte un bénéfice additionnel démontré en cas de « TasP » bien mené, qu'il s'agisse de la mesure de la charge virale dans le sperme, de la PrEP ou des rapports sexuels ciblés.

La mesure de la charge virale séminale est prise en charge uniquement en procréation médicalement assistée. Dans le cadre de la procréation naturelle, l'intérêt théorique serait de dépister les rares cas où le traitement ne supprime pas l'excrétion du VIH dans le sperme malgré une charge virale sanguine indétectable. Cependant, un résultat ponctuellement négatif n'exclut pas une excrétion virale intermittente. Par conséquent, il n'est pas recommandé de pratiquer ces tests sur le sperme.

Le groupe d'experts recommande de ne pas prescrire une PrEP dans le seul objectif d'une procréation naturelle dans un couple séro-différent. Dans cette situation, la prévention la plus efficace repose sur la TasP. Si une charge virale plasmatique < 50 copies/mL du partenaire vivant avec le VIH est atteinte et maintenue, il n'y a pas lieu de prescrire une PrEP. ([Cf. chapitre « Prévention et dépistage »](#))

En l'absence de contrôle de la charge virale, le groupe d'experts déconseille la procréation naturelle et conseille l'utilisation systématique des préservatifs. Pour les couples séro-différents qui décident d'avoir un enfant malgré une situation d'échec virologique ou en cas de traitement d'une durée insuffisante, les experts considèrent qu'il faut les informer sur les autres moyens de réduction de risque qui ont été validés (17) :

1. Si la femme est porteuse du VIH, l'auto-insémination permet d'éviter le risque de transmission dans le couple, mais laisse entière la question du risque de TME. La technique consiste à récupérer le sperme soit dans le préservatif masculin ou féminin (sans spermicide) après un rapport avec préservatif, soit dans un réceptacle (par exemple un verre). Le recueil dans le préservatif masculin pourrait être moins efficace en raison de la présence de spermicides dans certains préservatifs lubrifiés, laquelle est signalée par les fabricants disposant de la NF (à vérifier auprès du pharmacien) mais aussi en raison de l'adhésion du sperme aux parois du préservatif. Le sperme peut être prélevé dans une seringue de 10 ml (ou tout autre moyen) et déposé au fond du vagin en période pré-ovulatoire ;
2. Dans le cas où l'homme est porteur du VIH en l'absence de contrôle de la charge virale, pour protéger la femme, l'aide médicale à la procréation (AMP) serait une option possible de prévention de la transmission virale dans le couple, chaque demande devant alors être discutée en RCP.
3. En pratique, dans certaines situations, la procréation naturelle n'est pas raisonnable et l'AMP n'est pas réalisable non plus à court/moyen terme. C'est par exemple le cas lorsque la PVVIH du couple a une charge virale détectable, ou indétectable depuis moins de 6 mois et/ou des doutes sur la prise parfaite du traitement antirétroviral, lorsque la femme a plus de 35 ans et/ou une fonction ovarienne réduite, lorsqu'il ne s'agit pas d'un couple répondant aux critères d'éligibilité à l'AMP. Si malgré tout, le couple fait part de son choix d'avoir des rapports sans préservatifs, deux mesures de réduction de risque sont à proposer, de manière combinée, après information du couple selon chaque situation individuelle :

- la PrEP, dans la mesure où elle répond alors aux indications plus générales de son AMM ([Cf. chapitre « Prévention et dépistage »](#)) ;
- au moment de rapports ciblés à la période d'ovulation en utilisant les préservatifs à tout autre moment, afin de limiter l'exposition. Une courbe ménothermique peut aider à cibler les tentatives dans les 2 ou 3 jours qui précèdent la montée thermique. La courbe de température peut être remplacée par des bandelettes urinaires détectant l'ovulation (problèmes de coût).

Au total, le praticien expose au couple l'état des connaissances et les différentes possibilités adaptées à sa situation en fonction des résultats de l'évaluation virologique et de fertilité (*Cf. supra*). Ces informations doivent être intégrées à un dialogue d'ensemble sur la sexualité, la prévention et la procréation dans le contexte de la séropositivité. Cet accompagnement ne peut s'envisager qu'au cas par cas et lors d'entretiens en face-à-face, impliquant le partenaire séronégatif.

Dans tous les cas, un suivi de la sérologie VIH chez le partenaire non infecté est recommandé. Ce suivi doit être au minimum tous les 6 mois et rapproché si la charge virale de la PVVIH n'est pas contrôlée et lorsqu'il s'agit d'une femme devenant enceinte par précaution vis-à-vis de l'enfant à naître.

Contraception

Dans l'étude Vespa2, la moitié des femmes vivant avec le VIH ont un besoin de contraception fiable et bien tolérée, qui est insuffisamment couvert (18). En pratique, il est nécessaire que chaque femme puisse choisir le moyen le plus adapté en fonction de l'efficacité, les risques ou contre-indications, l'acceptabilité et le prix, ce qui évolue au cours de son suivi et de sa vie affective et sexuelle. La question des interactions des contraceptifs hormonaux avec certains antirétroviraux est un des éléments pour le choix ([Cf. annexe pharmacologique](#)). En effet, de telles interactions ne semblent pas réduire l'efficacité du traitement antirétroviral, mais pourrait dans certains cas diminuer l'efficacité des contraceptifs, ce qui toutefois a été peu documenté voire peu étudié.

Le préservatif

Les préservatifs masculin et féminin ont l'intérêt de protéger contre la transmission du VIH et des autres IST. Ils peuvent s'intégrer dans une prévention combinée avec un moyen contraceptif plus fiable. Dans certains couples sérodifférents qui utilisent le préservatif masculin lors de chaque rapport, celui-ci peut faire office de méthode contraceptive avec une bonne efficacité (97 % en cas d'utilisation parfaite). Il faut l'informer de la possibilité d'utiliser en rattrapage une contraception d'urgence en cas d'oubli, de rupture ou de glissement du préservatif.

Par ailleurs, en cas de rapports sexuels pendant la menstruation ou lors de saignements intermenstruels, on conseillera d'utiliser des préservatifs pour éviter le risque accru de transmission du VIH, d'autant plus si la charge virale est détectable chez la femme.

La contraception d'urgence

L'efficacité de la contraception d'urgence par levonorgestrel (Norlevo® ou générique) est diminuée en cas de prise simultanée d'efavirenz, de névirapine ou d'étravirine, inducteurs enzymatiques. Pour conserver une même efficacité, il est recommandé par l'ANSM de doubler la dose de Levonorgestrel en donnant deux comprimés à 1,5 mg⁵. L'efficacité de l'ulipristal (Ellaone®) est également diminuée en cas de prise de médicaments inducteurs enzymatiques. Il ne faut pas oublier le dispositif intra-utérin (DIU), la plus efficace des méthodes de contraception d'urgence, qui conserve toute son efficacité malgré l'infection par le VIH, jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel.

La contraception œstroprogestative

La contraception œstroprogestative, quel que soit son mode d'administration (pilule, patch, anneau vaginal), est utilisable sans qu'il n'y ait de contre-indication du seul fait de l'infection par le VIH.

En France, par précaution, les RCP de certains ARV déconseillent l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs combinés chez les femmes traitées par IP/r, elvitegravir, ou INNTI inducteurs enzymatiques (efavirenz, névirapine). Cependant plusieurs ARV en plus des INTI ne posent pas de problème d'interactions avec la contraception hormonale : certain INNTI tel que la rilpivirine, les anti-intégrases raltégravir et dolutégravir, ainsi que le maraviroc et l'enfuvirtide.

⁵ <https://www.vidal.fr/actualites/20731/contraception-d-urgence-levonorgestrel-nouvelles-recommandations-aux-utilisatrices-d-inducteurs-enzymatiques/#FUUIQtkjrjQXfwFR.99>

La névirapine et l'efavirenz réduisent l'efficacité contraceptive en raison d'une diminution des taux plasmatiques de la composante progestative, car l'efficacité contraceptive est liée essentiellement à l'activité antigonadotrope du progestatif. L'effet inducteur de l'étravirine sur le métabolisme des progestatifs est plus modéré, probablement sans conséquence clinique. L'effet des IP/r est complexe, ils entraînent la diminution de concentration de l'éthinyl-œstradiol mais une augmentation ou une diminution modérée du progestatif associé étudié (augmentation de norgestimate particulièrement avec ATV/r, diminution de norethindrone, augmentation de levonorgestrel) par induction des glucuronosyltransférases et de certains cytochrome P450 ou inhibition du CYP3A et ne devrait donc pas modifier l'efficacité contraceptive (19). Le cobicistat est inhibiteur du CYP3A, mais son effet sur les contraceptifs est encore mal étudié (19). associé à l'elvitegravir, il diminue les concentrations d'éthinyl estradiol et augmente les concentrations de progestatifs. Les conséquences cliniques de cette interaction sont mal connues, sans qu'il n'y ait de contre-indication formelle.

L'utilisation d'atazanavir boostée par le ritonavir augmente fortement la concentration du progestatif norgestimate mais diminue celle de l'éthinyl-œstradiol (EE). Concernant la combinaison fixe elvitegravir/cobicistat/ ténofovir/emtricitabine, il y a une réduction de la concentration d'EE et une forte augmentation de celle du progestatif 17-deacetyl norgestimate. Une option envisageable est d'associer ces associations antirétrovirales avec une pilule œstroprogestative contenant 30 microg d'éthinyl œstradiol (19).

Le retentissement clinique possible des interactions entre éthinylestradiol, progestatifs et ARV reste mal étudié. Des études en Afrique n'ont pas mis en évidence d'augmentation du taux de grossesse sous œstro-progestatifs selon la concomitance d'un traitement ARV (20), mais le taux global d'échec contraceptif était élevé. Tout prescripteur (gynécologue, généraliste, sage-femme et autres) de s'informer sur ces interactions avant la prescription. En cas d'interaction, il peut être décidé soit de maintenir le traitement antirétroviral et choisir un moyen contraceptif non hormonal, soit de changer de traitement antirétroviral. Cependant, l'existence d'une interaction n'est pas en soi une contre-indication formelle, à condition d'en informer les femmes.

Par ailleurs, la contraception œstroprogestative augmente le risque artériel thrombo-embolique chez les femmes à risque (tabagisme, HTA, surpoids...). Il faudra s'assurer, avant de prescrire cette contraception, que le terrain vasculaire n'est pas défavorable, surtout à partir de 35 ans, et compte tenu des syndromes métaboliques chez les femmes traitées.

Plusieurs études évaluant la charge virale dans les sécrétions génitales comme marqueur du risque de transmission du VIH ont montré une augmentation de la charge virale cellulaire (ADN-VIH) chez les femmes prenant une contraception œstroprogestative. Les conséquences cliniques de ces observations restent à définir dans le contexte de femmes avec un contrôle virologique prolongé sous traitement.

La contraception progestative par voie orale

Les concentrations sériques des progestatifs étudiés, levonorgestrel, étonorgestrel et norgestimate, sont diminuées en cas de prise de certains ARV : efavirenz (diminution de 83 %), névirapine, lopinavir/r et darunavir/r. En revanche, la contraception progestative paraît compatible avec les INTI, l'atazanavir (avec ou sans ritonavir), les INNTI de deuxième génération et les inhibiteurs d'entrée et anti-intégrases. La contraception par microprogestatifs per os comporte d'autres inconvénients chez la femme infectée par le VIH : augmentation de la charge virale cellulaire dans les sécrétions génitales et surtout spotting et/ou métrorragies pouvant augmenter le risque de transmission du VIH. Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation des macroprogestatifs chez la femme infectée par le VIH.

L'implant contraceptif

L'étonorgestrel contenu dans l'implant contraceptif subit une interaction enzymatique avec les ARV (inhibiteurs de protéase, ritonavir, cobicistat, efavirenz, plus discutée pour névirapine), entraînant une diminution de sa concentration qui pourrait conduire à diminuer l'efficacité contraceptive de cette méthode. En pratique, la prise d'efavirenz est associée à un triplement du taux d'échecs sous implant progestatif (20, 21). L'implant à l'étonorgestrel peut être utilisé chez les femmes traitées par les autres antirétroviraux disponibles.

La contraception injectable par médroxyprogestérone (Depo-provera®)

Plusieurs études montrent que la pharmacocinétique de la médroxyprogestérone n'est pas altérée par les ARV. Etant donné que la dose de progestatif est élevée, même une diminution par induction enzymatique a peu de risque de compromettre son efficacité, ce qui est confirmé par des études menées en Afrique. Cette méthode est peu utilisée en France. Les experts la déconseillent hormis cas particuliers.

Les dispositifs intra-utérins (DIU)

Les femmes infectées par le VIH n'ont pas d'augmentation du risque d'infection génitale haute par rapport aux femmes non infectées et un essai randomisé a validé l'utilisation du DIU en présence d'une infection par le VIH (22). Par ailleurs, les complications liées à la pose d'un DIU ne sont pas plus fréquentes chez les femmes infectées. Du point de vue du risque de transmission du VIH, aucune des études sur l'utilisation du DIU au cuivre ou du DIU au levonorgestrel (LNG-DIU) n'a réussi à montrer une augmentation de la charge virale VIH dans les sécrétions génitales. Enfin, 20 % des femmes sont en aménorrhée avec le LNG-DIU et les autres ont une diminution significative de la durée et du volume des règles. Pour l'OMS, les avantages de la contraception par DIU sont supérieurs aux inconvénients chez les femmes ayant un état immunovirologique satisfaisant.

La contraception définitive (stérilisation)

Il faut savoir en parler et la proposer. Elle convient aux couples qui ne veulent plus d'enfant. C'est maintenant une procédure chirurgicale simple, qu'il s'agisse de la vasectomie ou de la stérilisation par voie hystéroscopique.

Interruption volontaire de grossesse (IVG)

L'apparition des traitements ARV actifs a permis de réduire chez les femmes infectées par le VIH le nombre d'IVG qui était auparavant motivées par la crainte d'avoir un enfant infecté ou de ne pas pouvoir élever un enfant du fait de l'évolution de la maladie. Cependant la sous-utilisation de contraceptifs efficaces, les échecs contraceptifs (dont certains possiblement liés à des interactions médicamenteuses) et l'existence de rapports non protégés conduisent encore certaines femmes à des grossesses non prévues. On sait peu de chose sur la pratique de l'IVG chez les femmes infectées par le VIH. Une petite étude de cohorte n'a pas montré d'augmentation de la morbidité infectieuse après la pratique d'une IVG chirurgicale. Aucune étude clinique n'a examiné la pratique de l'IVG médicamenteuse mais plusieurs notions pharmacologiques doivent être connues concernant l'utilisation de la mifépristone :

- il faut rappeler que la mifépristone est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale sévère ;
- la mifépristone est métabolisée par le cytochrome p450 que certains ARV peuvent inhiber ou activer. En cas de diminution du taux plasmatique de mifépristone liée à une induction du cytochrome p450 par certains ARV, il est peu probable que l'efficacité de l'avortement médicamenteux soit diminuée. En effet il a été montré que la réduction de la dose de mifépristone à 100 mg (au lieu des doses de 600 ou 200 mg utilisées habituellement) conserve une très bonne efficacité.

Il n'y a pas de particularité de l'antibioprophylaxie et de la contraception post-IVG dans le contexte de l'infection par le VIH. Enfin, il est possible de poser un DIU au décours d'une aspiration chirurgicale.

Dépistage du VIH et procréation

Le dépistage du VIH chez les deux membres du couple doit être encouragé à toute consultation ayant trait à la procréation : grossesse, consultation préconceptionnelle, infertilité, contraception, interruption volontaire de grossesse. Ce dépistage large s'inscrit dans la démarche globale des recommandations (Cf. chapitre « Dépistage et prévention »). Le dépistage des autres infections sexuellement transmissibles doit être encouragé de la même manière.

Chez la femme enceinte

Le dépistage sérologique de l'infection par le VIH conditionne l'accès de la femme à la prévention de la TME. Il doit être systématiquement proposé à l'occasion du premier examen prénatal (loi n° 93-121,

article 48, du 27 juillet 1993). La femme enceinte peut refuser le test, ce qui se produit exceptionnellement. Dans ces cas, le dialogue doit permettre de comprendre les motifs de réticence et d'exposer le bénéfice du dépistage pour la future mère et l'enfant. Si cette dernière maintient son refus, la proposition sera renouvelée plus tard pendant la grossesse et à l'accouchement.

Afin de détecter les séroconversions en cours de la grossesse, il est recommandé, conformément à l'avis du CNS, de la HAS et du plan 2010-2014, de proposer un nouveau test au 6^e mois, voire à l'accouchement (en même temps que le dépistage obligatoire de l'hépatite B) aux femmes exposées à un risque accru :

- partenaire ou conjoint infecté par le VIH ; partenaire originaire de pays de forte endémie ;
- partenaire ou conjoint n'ayant pas effectué de test de dépistage ;
- partenaires multiples.

Cette recommandation est trop peu suivie en pratique et doit être mieux diffusée.

Chez le futur père et partenaire de la femme enceinte

Le dépistage du VIH doit lui être proposé (avant la grossesse et / ou au cours de l'examen du 4^e mois), car en cas d'infection méconnue, une primo-infection maternelle peut survenir pendant la grossesse, entraînant un risque élevé de transmission du virus à l'enfant. En effet, parmi les enfants nés en France infectés par le VIH, la principale cause est la survenue d'une infection par le VIH chez la mère en cours de grossesse (ou d'allaitement) alors qu'elle était séronégative en début de grossesse (23).

Lors de l'accouchement

Chez une femme qui n'a pas bénéficié d'un test en cours de grossesse ou chez une femme vivant avec un partenaire séropositif et non dépistée depuis plus de 6 semaines, le dépistage VIH doit être proposé lors de l'accouchement, au moyen d'un test rapide.

Grossesse

Aujourd'hui, la majorité des femmes enceintes vivant avec le VIH ont un traitement antirétroviral au long cours avant de débiter la grossesse. Si la femme n'a pas encore été traitée, le traitement est toujours indiqué pendant la grossesse pour la prévention de la transmission mère-enfant (TME). En effet, le contrôle de la charge virale est le moyen le plus efficace de prévention de la transmission virale (24).

Les choix des molécules à utiliser et du moment pour débiter le traitement s'intègrent dans une stratégie qui doit tenir compte des aspects virologiques et obstétricaux, de l'évaluation des bénéfices et risques connus des médicaments et de l'adhésion de la femme. Les grossesses des femmes infectées sont considérées comme des grossesses à risque, qui requièrent un suivi pluridisciplinaire individualisé.

Données épidémiologiques françaises

Environ 2 pour 1 000 femmes enceintes sont infectées par le VIH, soit 1 500 naissances par an. L'Enquête périnatale française (EPF, Cohorte ANRS), dont on estime qu'elle couvre les trois quarts des grossesses chez les femmes vivant avec le VIH, permet de décrire les caractéristiques actuelles (pour 2014) de ces femmes : 80 % sont originaires d'Afrique subsaharienne, la majorité n'ont pas d'activité professionnelle, 40 % ne vivent pas en couple, 20 % n'ont pas divulgué leur statut sérologique au géniteur. Néanmoins, 85 % connaissent leur séropositivité et 76 % sont déjà sous traitement avant de débiter leur grossesse.

Prévention de la transmission mère-enfant

Grâce notamment aux traitements ARV, le taux de TME du VIH-1 en France métropolitaine est passé à 0,3 % sur la période 2010-2015 (contre 15-20 % en l'absence de traitement). Cependant, on ne connaît pas le nombre d'enfants qui sont infectés alors que la mère n'a pas eu de dépistage VIH ou en cas de séroconversion méconnue pendant la grossesse.

Les échecs de la prévention sont liés moins à des échecs de traitement qu'à des échecs de prise en charge. Dans la cohorte EPF, 1 % des femmes ne reçoivent aucun traitement pendant la grossesse, principalement parce qu'elles l'ont refusé ou ne prennent pas le traitement prescrit. Néanmoins,

l'accès aux soins, notamment au suivi prénatal précoce et régulier, peut être problématique notamment pour les femmes étrangères en situation irrégulière et reste difficile dans les DFA.

Chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse, il persiste quelques cas résiduels de transmission. On connaît les principaux facteurs de risque (25, 26) : défauts d'observance, début de traitement tardif, accouchement prématuré.

L'efficacité de la prévention est liée au succès virologique plutôt qu'au type de traitement (nombre et classes des molécules) (24). En pratique, l'objectif à atteindre est bien une charge virale indétectable < 50 copie/ml. Le contrôle de la charge virale plasmatique est déterminant. Dans l'EPF (données 2014), la charge virale à l'accouchement est < 400 copies/mL chez 97 % des femmes et < 50 copies/mL chez 87 %.

Le risque de transmission virale augmente proportionnellement à la charge virale à l'accouchement. Il est par ailleurs lié à la durée du traitement. La prévention est d'autant plus efficace que le traitement antirétroviral est débuté précocement (12) et que le contrôle virologique est obtenu bien avant l'accouchement (26). Lorsque la femme débute le traitement antirétroviral pendant la grossesse, un accouchement prématuré aussi bien qu'un début de traitement tardif peuvent compromettre le succès.

Les données de l'EPF montrent que le risque de transmission est proche de zéro (0/2651 ; limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % : 0.1 %) lorsque le traitement antirétroviral a été débuté avant la grossesse et si la charge virale est < 50 copies/mL lors de l'accouchement (24).

Impact des ARV sur la grossesse

Les données sont issues davantage d'études de cohorte et de registres que d'essais thérapeutiques. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) sont peu informatifs. Le seul ARV à disposer d'une AMM spécifique pour la femme enceinte est la zidovudine. Les RCP de la lamivudine et de l'atazanavir comportent des mentions de leur utilisation pendant la grossesse, sans que celle-ci ne soit spécifiée comme une indication du médicament. Le seul qui fait l'objet d'une contre-indication explicite est l'efavirenz. Pour les autres ARV, les AMM (avec leurs notices de RCP) déconseillent leur utilisation chez la femme enceinte sauf en cas de nécessité, ce qui reflète le manque de recul existant. Les prescripteurs et patientes doivent savoir que les notices de RCP ne permettent pas de choisir entre les ARV.

Issues de grossesse sous ARV

La grossesse chez une femme vivant avec le VIH est clairement une grossesse à risque. En effet, les issues de grossesse défavorables sont plus fréquentes chez les femmes vivant avec le VIH que dans la population générale. Le taux d'accouchement prématuré est de 15 % dans l'EPF, le double du taux dans la population générale en France. Cette augmentation est associée à la prise de multithérapies, en comparaison avec les monothérapies et bithérapies de INRTI utilisées auparavant (27). Il s'agit principalement de prématurité modérée, sans risque vital pour l'enfant, et sans augmentation de transmission du VIH. En France, il n'a pas été trouvé de risque accru de mort fœtale ni de retard de croissance intra-utérin chez les enfants exposés aux ARV (28), contrairement à ce qui a été rapporté dans des cohortes dans certains pays (29).

L'association avec le traitement ARV ressort dans de très nombreuses études, même après ajustement sur les autres facteurs connus. En effet, il existe de nombreux facteurs de risque dans cette population, précarité, stigmatisation, problèmes d'ordre psycho-sociaux, et une forte proportion de femmes d'origine africaine, dont la morbidité obstétricale est plus élevée que dans d'autres populations. L'infection à VIH joue un rôle, notamment en cas de déficit immunitaire, associé à un état inflammatoire chronique. Récemment, l'essai randomisé Promise en Afrique et en Inde a confirmé que la multithérapie (à base de ritonavir/r) était significativement liée à une augmentation du taux de prématurité.

Les effets indésirables chez la femme traitée sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Toutefois, on constate dans l'EPF (30) une incidence élevée d'élévation des transaminases, qui atteint 16,7 % (959/5 748 grossesses), l'incidence des cytolyses sévères (grade 3-4) étant de 2 % (112/5748).

Les effets indésirables de la zidovudine sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment anémie et neutropénie. Les données concernant l'abacavir ne suggèrent pas de majoration du risque d'hypersensibilité pendant la grossesse (après exclusion des femmes porteuses de l'allèle HLA-B* 5701).

Concernant les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI), les seules données disponibles portent sur la nevirapine et l'efavirenz ; il n'existe aucune donnée sur la tolérance de la rilpivirine ou de l'etravirine

chez la femme enceinte. La névirapine comporte des risques de toxidermie et d'hépatotoxicité lors de l'introduction du traitement (hors monodose). Quelques cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés chez des femmes enceintes en Europe. Pour l'efavirenz, il n'existe pas de données indiquant que la grossesse augmente ou non le risque d'effets indésirables, notamment psychiatriques.

La grossesse est un facteur de risque de diabète, lequel pourrait être accentué par les IP, cependant la plupart des études de cohorte ne montrent pas d'augmentation du taux de diabète gestationnel chez les femmes VIH+ prenant des IP.

L'impact des traitements ARV sur le risque d'HTA gravidique et de prééclampsie reste controversé, les résultats de divers études cas/témoins étant contradictoires.

Toxicité chez l'enfant

Passage transplacentaire

Lors des premières préventions de la transmission mère-enfant par zidovudine et par névirapine, le passage transplacentaire était un élément important de l'efficacité de cette prophylaxie ; il s'agit historiquement de la première application de la PrEP. Toutefois, l'exposition aux médicaments *in utero* peut être à l'origine d'effets indésirables chez le fœtus (31, 32). Le passage transplacentaire diffère selon les molécules. L'enfuvirtide est le seul ARV qui ne traverse pas la barrière placentaire. Les INTI et INNTI traversent bien le placenta et se concentrent dans le liquide amniotique (33). Les IP ont dans l'ensemble un passage transplacentaire assez faible dans les conditions physiologiques, atteignant dans le sang fœtal 15 à 20 % des concentrations maternelles pour les IP potentialisés par le ritonavir (lopinavir, indinavir, atazanavir, darunavir), avec des variations interindividuelles importantes. Les INI (raltégravir, elvitégravir et dolutégravir) semblent bien traverser le placenta (34, Maliakkal, 2016 #7696).

Tératogénicité

Le risque de malformations existe, mais n'est pas au premier plan. Le seul ARV contre-indiqué au premier trimestre pour son risque tératogène est l'efavirenz. Ce risque a été contesté par certaines publications, ce qui a mené certains groupes d'experts à autoriser sa prescription en période péri-conceptionnelle (OMS, USPHS), mais des données de la cohorte EPF montrent une augmentation significative du taux de malformations du système nerveux central en cas d'exposition à l'efavirenz au premier trimestre (35). Ce travail montre aussi une augmentation des cardiopathies congénitales associées à l'exposition à la zidovudine, confirmé dans une étude plus récente (36). Malgré des tests de tératogénicité positifs chez l'animal pour le ténofovir et l'abacavir, les études de cohorte et registres ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif. Dans une seule étude de cohorte, l'utilisation de l'atazanavir au 1^{er} trimestre était associée à une augmentation de malformations cutanées et musculo-squelettiques (37) ; cette association n'a jamais été retrouvée dans des études animales ni d'autres études de cohorte à ce jour. Concernant le dolutégravir, un signal sur le risque potentiel de non fermeture du tube neural lié à la prise de dolutégravir en début de grossesse est issu d'une grande étude observationnelle au Botswana dans laquelle une analyse préliminaire réalisée au printemps 2018 a identifié 4 cas d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) parmi 426 enfants nés de mères traitées par une combinaison d'antirétroviraux contenant du dolutégravir et débutée avant la conception. Cela représente une incidence observée d'AFTN de 0,9 %, plus élevée que l'incidence attendue dans cette étude (0,1 %). Des données complémentaires sont attendues. Auparavant, dans une première petite série de 21 femmes enceintes, des anomalies congénitales très disparates, mais pas d'AFTN, avaient été rapportées chez 4 enfants (38), des données préliminaires rassurantes sur l'utilisation du dolutégravir pendant la grossesse avaient été présentées à l'IAS (Paris - juillet 2017) puis énoncées dans une publication colligeant la littérature publiée jusqu'à présent (Hill A et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-positive pregnant women: a systematic review. J Virus Erad. 2018 ;4 :66-71).

Perturbations cliniques et/ou biologiques à la naissance, réversibles après l'arrêt de l'exposition

Leur survenue peut être anticipée au regard de la toxicité connue de la molécule lors de son usage hors grossesse. Toutefois, des effets biologiques d'intensité plus marquée ou inattendus peuvent être observés liés à l'immaturation physiologique du fœtus et du nouveau-né et/ou à un comportement pharmacologique particulier de la molécule en période périnatale. Ainsi une anémie macrocytaire modérée et transitoire – principal effet délétère attendu de la zidovudine – a été observée chez le nouveau-né exposé *in utero* dès le protocole princeps. Attendue aussi, mais dans une moindre proportion, l'hyperlactatémie asymptomatique survient chez environ un enfant sur trois, témoignant d'une altération mitochondriale induite par la zidovudine. L'évaluation de la toxicité mitochondriale

foétale et néonatale de la zidovudine a fait l'objet d'une attention particulière. L'impact de cette altération mitochondriale – au-delà de l'hyperlactatémie asymptomatique – reste à définir, notamment sur le système nerveux central (39). L'impact des autres molécules de la classe des INTI est beaucoup moins bien connu. Ainsi, le ténofovir est associé à une diminution de la densité minérale osseuse à la naissance dans certaines études (40), toutefois d'autres travaux n'ont pas confirmé ces données et il n'a pas été montré d'impact sur la croissance des enfants à ce jour. Il reste à étudier avec des marqueurs biologiques adaptés aux nouveau-nés la toxicité éventuelle sur le tubule rénal. Les risques du traitement par TDF ont fait l'objet de deux méta-analyses récentes (41, 42), dont les conclusions sont globalement rassurantes.

Des effets inattendus, non décrits hors grossesse, sont toujours possibles. Des enfants exposés *pre- et post-partum* au lopinavir/ritonavir peuvent en effet présenter une dysfonction surrénalienne (Cf. section « Nouveau-né ») ; cet effet n'a pas été décrit après une exposition limitée à la grossesse sans exposition postnatale (43).

Mortalité périnatale et postnatale

Dans la méta-analyse (41) comportant l'essai Promise (44) et l'étude DASH (45), le risque de mortalité néonatale était accru après exposition in utero à une trithérapie avec TDF vs une trithérapie avec ZDV (RR=5.65 ; IC95 1.70-18.79). Cette relation n'a été observée qu'en association avec le lopinavir/ritonavir. Il convient de noter que ces données troublantes sont issues d'Afrique et d'Inde, où les mortalités périnatale et infantile sont élevées. Une analyse observationnelle est en cours dans l'EPF, dont les données préliminaires (non publiées) ne montrent pas d'augmentation globale de la mortalité néonatale associée à l'exposition au TDF, cependant une augmentation significative de la mortalité néonatale est observée parmi les prématurés de moins de 28 SA exposés au TDF vs ZDV, associés aux IP/r. Les données de l'EPF comportent de nombreux biais d'indication, et les essais randomisés dans des pays du sud ne sont pas transposables à la situation française. A ce jour aucune recommandation internationale n'a à notre connaissance mis en garde contre l'utilisation du ténofovir chez la femme enceinte. Il n'existe à ce jour aucune donnée suite à l'exposition maternelle au TAF.

Impact à long terme

L'identification d'éventuels effets à long terme – non cliniquement décelables à la naissance – est la question la plus difficile. La génotoxicité potentielle de la zidovudine, et plus généralement des analogues nucléosidiques qui tous possèdent à des degrés divers une capacité d'intégration dans l'ADN mitochondrial et nucléaire humain, obligent à une réflexion sérieuse sur ce sujet. Même si les conséquences cliniques de différents biomarqueurs de génotoxicité constatés à la naissance dans différents modèles animaux d'exposition *in utero* et chez les nouveau-nés exposés ne sont pas connues, plusieurs observations d'un possible effet clinique et biologique durable ont été rapportées.

Encéphalopathie et dysfonction mitochondriale persistante

La description d'enfants présentant tous les symptômes cliniques, biologiques, radiologiques d'une maladie mitochondriale constitutionnelle date de la fin des années 1990. L'incidence de ces maladies dans la population générale est de l'ordre de 1/10 000 enfants dans les registres des pays du Nord. Même rare, l'incidence de 0,3 % observée dans la cohorte EPF peut être considérée comme un surrisque significatif. Le mécanisme physiopathologique de cette dysfonction mitochondriale persistante n'est pas connu.

Dysfonction myocardique

Une étude de la cohorte EPF (36) et des travaux américains ont décrit des dysfonctions myocardiques chez des enfants et des adolescents exposés *in utero* à la zidovudine. Une altération mitochondriale progressive des fibres myocardiques – par analogie à l'effet observé à long terme après traitement par anthracycline – est évoquée mais le mécanisme de cette atteinte cardiaque reste à étudier. Comme pour la toxicité cardiaque aux anthracyclines, l'effet est plus marqué chez les filles. Ces données sont à mettre en perspective avec la démonstration chez l'animal exposé *in utero* (souris et singes) d'une altération mitochondriale persistante du myocarde. Chez l'adulte traité par INTI, une expansion clonale des mitochondries altérées est décrite au cours du suivi, potentiellement à l'origine de cet effet tardif de l'exposition *in utero* (46).

Altération de l'hématopoïèse

Plusieurs cohortes ont constaté que les enfants exposés à la zidovudine présentaient à l'âge de 2 ans (et pour certains jusqu'à 8 ans) des taux légèrement plus faibles de polynucléaires, lymphocytes et plaquettes, que les enfants non exposés à la zidovudine. Cette atteinte modeste mais très significative sur le plan statistique signe une altération de la cellule souche hématopoïétique. Nous avons pu

montrer que les cellules souches CD34+ sont le siège d'altérations fonctionnelles et présentent un profil de transcription génique compatible avec un processus de réparation de l'ADN (47). Avec le ténofovir aussi, une modification de l'expression des gènes de réparation de l'ADN est présente, mais de moindre ampleur (48).

Le questionnement pour la tolérance à long terme de la zidovudine s'accroît à la suite de nouvelles données sur son caractère génotoxique chez l'enfant exposé *in utero*. Ces enfants exposés à une association d'ARV comportant de la zidovudine présentent un taux de cellules aneuploïdes dans le sang du cordon trois fois plus élevé que des enfants témoins (47). Ceci concorde avec plusieurs modèles de culture cellulaire en présence de zidovudine qui montrent un état d'instabilité chromosomique cellulaire associé à une fréquence accrue d'aneuploïdie. Ce phénomène est aussi retrouvé dans les modèles animaux (singe). Le devenir dans l'organisme de ces cellules aneuploïdes et leurs conséquences cliniques restent inconnus, mais leur détection persistante 3 ans après l'exposition *in utero* dans le modèle animal suggère la possibilité d'un effet à long terme (49). Une première évaluation du risque de cancer dans la cohorte française ne montrait pas de sur-risque de cancer mais pendant une durée d'observation encore limitée (50). L'exposition *in utero* à la didanosine est associée à un risque augmenté de cancer dans l'enfance, suggérée dans la première analyse et confirmée par une analyse en lien avec le registre des cancers de l'enfant (51). Aucun autre ARV n'a à ce jour été associé à un risque accru de cancer chez l'enfant, mais l'évaluation d'une éventuelle oncogénèse doit être impérativement poursuivie.

Recommandations 2018 pour la prévention de la transmission mère-enfant

Le concept fondamental est d'utiliser un traitement antirétroviral dans tous les cas avec pour objectif l'obtention d'une charge virale indétectable (<50 copies/ml). C'est le plus important des trois volets de prévention de la transmission, qui se déclinent pendant la grossesse, pendant l'accouchement (période d'exposition maximale du fœtus au VIH) et chez le nouveau-né. Le traitement pendant la grossesse correspond au TasP, celui à l'accouchement au PrEP, et celui du nouveau-né à la prophylaxie postexposition. Lorsqu'une charge virale indétectable est obtenue au long cours pendant la grossesse, il suffit de mettre en œuvre des mesures prophylactiques simples à l'accouchement et chez le nouveau-né ; en revanche, lorsque la réplication virale est peu ou mal contrôlée pendant la grossesse, il est nécessaire de renforcer la prophylaxie à l'accouchement et chez le nouveau-né.

La recommandation est de proposer à toute femme vivant avec le VIH-1 un traitement au long cours, débuté le plus tôt possible et poursuivi après l'accouchement.

Modalités de suivi

Un suivi pluridisciplinaire est recommandé car il s'agit de grossesses à risque, en raison des conséquences potentiellement graves d'un échappement virologique, des toxicités possibles des antirétroviraux et du taux élevé de complications notamment d'accouchements prématurés. Cela justifie un suivi en milieu hospitalier. En raison de l'éloignement des grands centres hospitaliers et des restructurations hospitalières, beaucoup de femmes infectées par le VIH accouchent dans des maternités ne disposant pas d'un service de médecine prescrivant des ARV ou d'un service de pédiatrie pouvant suivre le nouveau-né.

Les contacts entre professionnels doivent se faire lors d'une RCP, ou à défaut par correspondance entre professionnels. Des consultations sont recommandées de façon mensuelle avec l'obstétricien et avec le clinicien du VIH, comportant un suivi biologique (Cf. tableau 1). Toute femme enceinte infectée par le VIH doit bénéficier d'un contact avec un médecin spécialiste du VIH, un obstétricien référent, et si possible avec le pédiatre qui suivra l'enfant et, en fonction des besoins, avec une sage-femme, une psychologue et une assistante sociale. L'accompagnement thérapeutique à l'observance doit être proposé selon chaque situation. Les associations de patients peuvent apporter une aide importante.

Afin d'établir un bilan complet, une synthèse et un plan de suivi individualisé, le groupe d'experts recommande l'accès à une voire plusieurs séances d'hospitalisation de jour pendant la grossesse, à adapter selon les modalités de suivi et les caractéristiques de la patiente.

Les professionnels et associations doivent encourager les femmes qui n'ont pas révélé leur séropositivité VIH à leur conjoint à le faire, et les accompagner dans cette démarche. Il faut rappeler que la loi du 4 mars 2002 renforce la notion d'autorité parentale partagée, donc le droit du père autant que celui de la mère de connaître et de consentir aux traitements et aux soins apportés à l'enfant.

Quelles molécules choisir ? (Cf. tableau 2)

Le traitement doit respecter les règles usuelles d'efficacité et de tolérance, tout en tenant compte des spécificités de la grossesse. On privilégiera autant que possible les médicaments pour lesquels il existe des données solides, ce qui signifie de ne pas transposer chez les femmes enceintes l'évolution des pratiques de prescription hors grossesse. La patiente doit être impliquée dans les décisions et recevoir une information claire et individualisée sur la nécessité du traitement, son efficacité préventive, mais aussi sur les incertitudes concernant les effets indésirables.

Les prescripteurs doivent informer les PVVIH enceintes ou en désir de grossesse qu'un pictogramme, exprimant un risque pour le fœtus, peut figurer sur le conditionnement de certains médicaments antirétroviraux. Cela ne doit pas les conduire à interrompre ou ne pas débuter leur traitement, dans la mesure où la prescription est faite selon les recommandations des experts, en tenant compte des risques et des bénéfices. Il est conseillé de consulter avant de débuter une grossesse pour optimiser le traitement.

Le choix de première intention reste une trithérapie comportant deux INTI et un IP associée au ritonavir (IP/r).

Les principaux INTI (ABC, TDF ou ZDV) actuellement disponibles sont utilisables en l'état actuel des connaissances avec un grand recul. L'abacavir (associée à la lamivudine) peut être proposé en première intention après recherche de l'allèle HLA B*5701. Le ténofovir (généralement associé à l'emtricitabine) peut être utilisé compte tenu de la faible incidence d'évènements indésirables rapportés ; il reste recommandé en cas de co-infection par le VHB. Il n'y a pour l'instant pas de données sur l'utilisation du TAF pendant la grossesse. La zidovudine est toujours utilisée en prophylaxie per-partum et néonatale (selon les indications détaillées ci-dessous) ; elle reste encore une option pendant la grossesse (associée à la lamivudine) malgré ses toxicités connues, au vu de la grande expérience clinique accumulée. L'association de trois INTI n'est pas recommandée car moins efficace et à risque additif de toxicité mitochondriale. La didanosine est contre-indiquée en raison du sur-risque de cancer chez l'enfant exposé. Une alternative chez des patientes en succès thérapeutique est l'utilisation d'un seul INTI, lamivudine ou emtricitabine, en association avec l'IP/r (Cf. ci-dessous et [chapitre « Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique »](#)) (52).

Les principales IP/r sont utilisables, mais en pratique le darunavir/r est actuellement recommandé en premier choix en accord avec les recommandations hors grossesse ([Cf. chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral »](#)) et a fait l'objet de plusieurs études observationnelles à défaut d'essais randomisés comparatifs (53, 54). L'atazanavir/r et le lopinavir/r ont pour principal inconvénient leur moins bonne tolérance chez l'adulte, mais ils ont été étudiés chez la femme enceinte (55, 56, 57, 58) et restent donc envisageables comme alternative. La forme sirop du lopinavir est contre-indiquée en raison de sa teneur en alcool. Comme en dehors de la grossesse, il est recommandé de toujours associer le ritonavir aux IP pour obtenir des concentrations plasmatiques efficaces.

Concernant les INNTI, l'efavirenz peut être utilisé à partir du 2^e trimestre, notamment en combinaison fixe avec TDF/FTC. Dans un grand essai clinique randomisé comparatif (59), une trithérapie à base d'efavirenz a montré une efficacité et tolérance comparable aux trithérapies à base de lopinavir/r ; elle est largement utilisée dans le monde. Le groupe d'experts français (contrairement à l'OMS)(60) maintient sa contre-indication au 1^{er} trimestre de grossesse en raison de la suspicion d'un risque tératogène. L'initiation de la névirapine est contre-indiquée notamment chez les femmes ayant des CD4 > 350/mm³ ou une hépatite virale associée, en raison du risque hépatique, mais on peut poursuivre la névirapine chez une femme qui la prenait déjà avant la grossesse. L'utilisation de l'étravirine et surtout de la rilpivirine est croissante, mais il n'y a pour l'instant que quelques observations rapportées ne permettant pas d'évaluer leur tolérance pendant la grossesse et pour le fœtus exposé par voie transplacentaire. Il ne peut donc pas s'agir d'options de première intention.

Concernant les anti-intégrases, les recommandations concernant la femme enceinte sont encore difficiles à formuler en 2018. La classe est intéressante dans des situations particulières, soit pour des raisons de résistance ou d'intolérance aux autres options, soit dans le cadre d'un traitement tardif afin d'obtenir une décroissance plus rapide de la charge virale. Le raltégravir bénéficie d'une expérience croissante, mais les publications portent principalement sur l'utilisation en fin de grossesse (61-64) et on manque de données sur l'exposition au premier trimestre de grossesse. Le groupe d'experts considère que le raltégravir est une alternative possible chez la femme enceinte. En revanche, les données actuellement publiées sont insuffisantes pour utiliser le dolutégravir ou l'elvitégravir associé au cobicistat, sauf lorsqu'ils sont indispensables. **Un signal récent sur le risque potentiel de non fermeture du tube neural lié à la prise de dolutégravir en début de grossesse, issu d'une large étude**

observationnelle au Botswana (Cf. paragraphe tératogénicité, page 16), incite à ne pas prescrire le dolutégravir chez une femme envisageant une grossesse, rechercher systématiquement une grossesse avant d'initier un traitement par dolutégravir chez une femme en âge de procréer, prescrire une contraception chez les femmes en âge de procréer recevant du dolutégravir, et remplacer rapidement le dolutégravir par un autre antirétroviral chez toute femme traitée par dolutégravir au premier trimestre de la grossesse, dans la mesure des possibilités d'alternatives thérapeutiques appropriées pour la patiente.

Les autres classes d'antirétroviraux sont peu utilisées. L'énfuvirtide est utilisable malgré le peu de données dans la mesure où il ne traverse pas la barrière placentaire. Le maraviroc est peu utilisé chez la femme enceinte et il existe peu de données d'innocuité en termes de tératogénicité ; il doit être réservé aux situations rares où aucune autre option n'est possible.

Posologies des ARV chez la femme enceinte

La grossesse entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques de certains antirétroviraux, principalement au 3^e trimestre.

Cette diminution concerne tous les IP, en sachant que cela porte sur la fraction fixée aux protéines plasmatiques, ce qui ne diminue pas la forme libre de l'IP (65). Pour le darunavir/r, plusieurs études ont montré que les concentrations plasmatiques résiduelles étaient insuffisantes à la dose de 800/100 mg une fois par jour au 3^e trimestre de grossesse, (65, 70, 71). En pratique, on recommande donc une posologie de 800/100 mg en une prise par jour durant les deux premiers trimestres puis une posologie de 600/100 mg deux fois par jour au 3^e trimestre. Si l'on envisage de maintenir le DRV/r à la posologie de 800/100 en une prise par jour, un monitoring de la charge virale et de la concentration résiduelle est nécessaire.

En cas d'utilisation du lopinavir/r, il doit être prescrit en 2 prises par jour, mais les experts ne recommandent pas d'augmenter la posologie, sauf lorsqu'un sous-dosage est mis en évidence devant un échappement virologique. Quant à l'atazanavir, il peut être prescrit en une prise par jour à 300/100 mg. Certaines études ont montré une réduction de concentration (68), mais maintenant l'efficacité virologique pour des souches sensibles (69).

Pour les INTI, il n'y a pas de modification de la pharmacocinétique de la zidovudine, la lamivudine et l'abacavir ; la concentration de ténofovir diminue de 15 % au 3^e trimestre sans nécessité d'ajuster la dose prescrite (72).

Pour les INNTI, les concentrations plasmatiques de névirapine et d'efavirenz ne sont pas modifiées par la grossesse. Par contre une étude pharmacocinétique conduite chez 18 femmes enceintes infectées par le VIH dont la CV était indétectable, a montré que les concentrations de rilpivirine diminuent de 50 % au 3^e trimestre de grossesse par rapport à la période post-partum, sans effet sur la CV (73). Cette expérience limitée ne permet pas à l'heure actuelle de proposer la rilpivirine comme traitement antirétroviral chez la femme enceinte.

Les données sur les anti-intégrases, encore parcellaires, tendent à montrer une diminution des concentrations plasmatiques au 3^e trimestre. Une revue récente (61) rapporte les données disponibles sur le raltégravir pendant la grossesse (278 couples mère/nouveau-né, mais la plupart sont des études rétrospectives ou des publications de petit nombre de cas) et suggère que le raltégravir à la posologie standard de 400 mg deux fois par jour, est bien toléré chez la mère, si ce n'est une élévation transitoire des transaminases et reste efface virologiquement, malgré la diminution des concentrations plasmatiques au 3^e trimestre de grossesse. Les données sont très limitées pour le dolutégravir et elvitégravir. Pour le dolutégravir, une publication sur 2 grossesses suggère qu'il faudrait doubler la posologie au 3^e trimestre (74). Pour l'elvitégravir, une étude sur 29 sujets a mis en évidence une diminution importante des concentrations maternelles aux 2^e et 3^e trimestres, avec de façon inquiétante une charge virale > 50 copies/ml chez un quart des femmes à l'accouchement (75). Rappelons qu'en cas de prescription d'anti-intégrase, la prise simultanée d'antiacides topiques à base de sels d'aluminium et les suppléments en fer et en calcium sont déconseillés ou leurs prises doivent être décalée d'au moins 2 heures.

La mesure des concentrations plasmatiques est indiquée pendant la grossesse dans les mêmes situations que pour les autres patients : échec virologique, hépatopathie, suspicion d'inobservance, risque d'interactions médicamenteuses. (Cf. [annexe pharmacologique](#)).

Les principales situations thérapeutiques

La femme enceinte est déjà sous traitement

C'est la situation la plus fréquente aujourd'hui (76 % dans l'EPF en 2014). Il est préférable de définir avec la femme la stratégie en préconceptionnel, avant le début de la grossesse.

Lorsque le traitement est efficace (charge virale plasmatique < 50 copies/mL) et bien toléré, il n'y a pas lieu de l'interrompre. Aucun changement n'est nécessaire si les ARV utilisés font partie des traitements de première intention chez la femme enceinte (Cf. *supra*). Les experts français réaffirment que l'efavirenz doit être remplacé en raison de son potentiel tératogène par un IP/r le plus tôt possible au premier trimestre. Néanmoins, si la femme est vue tardivement, après 12 semaines d'aménorrhée, l'efavirenz peut être poursuivi.

Lorsque le traitement comporte des médicaments pour lesquels il n'existe pas d'expérience chez la femme enceinte, le choix de le poursuivre ou de le modifier dépendra de l'indication initiale. S'il s'agit d'un traitement de première ligne pour lequel d'autres options sont possibles, il est recommandé de remplacer ces médicaments par des molécules de première intention pour la grossesse. C'est le cas pour les autres INNTI (rilpivirine, etravirine), et notamment pour les combinaisons fixes à base d'INNTI ou d'anti-intégrase, ainsi que pour le maraviroc. Concernant les anti-intégrases, le remplacement par DRV/r est recommandé pour le dolutégravir ou l'elvitégravir. Concernant le raltégravir, l'expérience clinique est croissante à défaut d'études de bon niveau de preuve ; sa poursuite est possible.

Par ailleurs, il est justifié de maintenir un traitement s'il n'existe pas d'alternative raisonnable au vu d'antécédents d'intolérance, d'interactions ou de résistances. Un des risques potentiels de tout changement d'un traitement bien toléré est de déstabiliser l'observance et/ou d'observer un rebond virologique, ainsi une discussion individualisée est indispensable avec chaque femme.

Bien évidemment, lorsque le traitement est inefficace, il doit être adapté au génotype de résistance, au besoin en utilisant des molécules peu connues pendant la grossesse. En cas d'utilisation d'atazanavir sans ritonavir avant la grossesse, il est recommandé de rajouter le ritonavir ou de relayer le traitement par darunavir/r.

La trithérapie avec 2 INNTI et 1 IP/r reste la stratégie de référence. En cas de bon contrôle virologique au long cours, une option envisageable est d'épargner l'utilisation des INTI dont les toxicités pour le fœtus sont bien décrites, par un passage à une bithérapie avec 1 IP/r et 1 INTI ou une monothérapie d'IP/r. Il convient alors de respecter les indications et les associations proposées hors grossesse (Cf. [chapitre « Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique »](#)), où peuvent être envisagés soit une monothérapie d'IP/r par darunavir/r ou une bithérapie avec 1 IP/r et 1 INTI, lopinavir/r + lamivudine ou atazanavir/r + lamivudine ; la bithérapie darunavir/r + lamivudine n'ayant pas été validée par un essai randomisé. Toutefois, ces approches de diminution du nombre d'antirétroviraux n'ont pour l'instant pas été validées dans le contexte spécifique de la grossesse. Un essai national multicentrique pilote en ouvert (MONOGEST, ANRS168) est en cours pour évaluer la faisabilité de la monothérapie par darunavir/r en allègement ou switch chez des femmes traitées avec succès au long cours. Ces stratégies allégées relèvent d'essais thérapeutiques ou de décisions de RCP, dans des situations particulières et sous surveillance virologique étroite.

La femme enceinte ne reçoit pas de traitement antirétroviral

Il s'agit d'une femme découvrant sa séropositivité VIH à l'occasion de la grossesse, d'une femme non suivie, ou de la situation exceptionnelle d'une femme suivie mais sans traitement.

Quand débiter ?

Au vu des données actuelles, les experts recommandent de débiter le traitement le plus tôt possible, de préférence avant la conception ou dès le 1^{er} trimestre, sauf situations particulières (Cf. *infra*). Le prescripteur doit s'assurer que la patiente l'a compris et a accepté de le prendre régulièrement jusqu'à l'accouchement.

Le choix du traitement : situations habituelles et situations particulières

Dans la grande majorité des cas, une trithérapie de deux INTI et un IP/r est utilisable sans hésitation (Cf. *supra*). Un certain nombre de situations se présentent en pratique clinique pour lesquelles d'autres choix sont envisageables. Ces alternatives sont fondées sur des niveaux de preuve plus faibles. Ainsi, elles doivent faire l'objet d'une RCP, ou à défaut une concertation interdisciplinaire ou avis spécialisé, au cas par cas.

Cas des femmes ayant une charge virale spontanément basse

Il convient d'abord de s'assurer qu'il n'y a pas de prise d'antirétroviral méconnue ou, si la charge virale est spontanément indétectable, après avoir exclu une infection par le VIH-2, de solliciter un laboratoire expert pour effectuer une quantification à l'aide d'une technique différente.

Les options à discuter en RCP sont une trithérapie classique ou une monothérapie d'IP/r limitant l'exposition aux INTI. La monothérapie de lopinavir/r en initiation a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé français (Primeva, ANRS 135), où le traitement était débuté à 24-26 SA chez des femmes ayant des CD4 > 350/mm³ et une charge virale initiale < 30 000 copies/mL (76). L'analyse des résultats montre que la monothérapie d'IP/r est aussi efficace sur la charge virale que la trithérapie chez les femmes qui ont une charge virale initiale < 300 copies/mL. Une monothérapie de lopinavir/r n'est plus recommandée compte tenu des effets indésirables de cette molécule. Ainsi, l'option envisageable serait d'utiliser le darunavir/r, actuellement en cours d'évaluation dans l'essai MONOGEST chez les femmes déjà sous traitement. Si cette option est choisie, on optimisera la réponse en l'initiant précocement en début de grossesse. En cas de réponse virologique insuffisante, le traitement sera renforcé par deux INTI.

La monothérapie de zidovudine n'est pas recommandée, de même que les bithérapies d'INTI.

Prévention de la transmission mère-enfant du VIH-1 groupe O

Plusieurs cas de transmission mère-enfant de VIH-1 du groupe O ont été rapportés en l'absence de prophylaxie antirétrovirale. Du fait d'une pathologie relativement similaire à celle observée pour les VIH-1 du groupe M, les mêmes recommandations doivent être appliquées en cas de grossesse chez une femme infectée par un VIH-1 groupe O, en excluant l'utilisation des INNTI en raison de la résistance naturelle. Le suivi moléculaire du nouveau-né pourra être fait avec les techniques de charge virale adaptées (Abbott real-time PCR ou Roche Cobas Taqman v2 uniquement), et par la technique CNR spécifique du groupe O. Par contre, la recherche d'ADN proviral ne pourra être réalisée qu'avec une technique spécifique (78).

Il n'existe pas de données pour le groupe P et un seul cas d'enfant infecté par un VIH-1 groupe N a été rapporté (79).

Prévention de la transmission mère-enfant du VIH-2

Malgré un taux spontanément faible de transmission mère-enfant du VIH-2 (de l'ordre de 1 à 3 %), une prévention systématique est recommandée.

Dans la cohorte périnatale française, le taux de transmission mère-enfant du VIH-2 est de 0,34 % (0,04-1,23) avec deux cas rapportés parmi 585 couples mère/enfant (80). La majorité des mères infectées par le VIH-2 ont reçu une prévention de la transmission par zidovudine seule ; les deux cas de transmission correspondaient à une primo-infection non traitée et à une contamination postnatale chez une femme très immunodéprimée et en défaut de traitement.

Actuellement, la prévention de la transmission mère-enfant et la prise en charge pendant la grossesse et le *post-partum* suivent les mêmes principes que pour les infections par le VIH-1.

- les indications de trithérapie chez la femme sont les mêmes que hors grossesse : recommandée sauf en cas de profil asymptomatique à long terme avec nombre de CD4 stable > 500 et charge virale indétectable chez une patiente jeune et sans comorbidité ;
- la trithérapie comportera deux INTI (association abacavir + lamivudine en l'absence d'allèle HLA B5701 (AII), ou ténofovir + emtricitabine (AII), ou zidovudine + lamivudine (BI)) et un IP/r à base de darunavir (AII), ou en alternative lopinavir (BII). L'amprénavir et l'atazanavir ne sont pas recommandés, de même que les INNTI en raison d'une résistance naturelle du VIH-2 à cette classe ;
- chez une femme sans indication thérapeutique pour elle-même avec une charge virale plasmatique indétectable ([Cf. chapitre « Infection VIH-2 ; Diversité des VIH-1 »](#)), l'utilisation d'une trithérapie est envisageable, mais avec un bénéfice/risque discutable car non démontré. Une prévention allégée de la transmission mère-enfant débutant au 3^e trimestre de la grossesse (plus précoce en cas de risque accru d'accouchement prématuré) est recommandée. Une option possible est une monothérapie d'IP/r (darunavir/r en 2 prises par jour à partir du 3^e trimestre de la grossesse) par analogie à l'attitude recommandée en cas d'infection VIH-1 avec charge virale spontanément indétectable;
- les indications de la perfusion d'AZT au moment du travail, de la césarienne programmée et du traitement du nouveau-né sont les mêmes que pour l'infection à VIH-1, de même que la contre-indication à l'allaitement.

Prise en charge tardive

Qu'il s'agisse d'une femme non ou mal suivie, dépistée tardivement, ou non traitée, ces situations à haut risque nécessitent la mise en route rapide d'un traitement dont le degré d'urgence dépend du terme. Le suivi doit être rapproché, ce d'autant qu'il s'agit souvent d'un contexte de précarité sociale et/ou psychologique. L'hospitalisation, classique ou à domicile, est envisageable :

- au 3^e trimestre, le traitement sera débuté sans retard après un test de confirmation VIH et l'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 bilan immunovirologique. Une trithérapie associant deux INTI et darunavir/r est recommandée. L'ajout de raltégravir est proposé pour réduire plus vite la CV avant l'accouchement, selon le niveau de charge virale initiale et ainsi du délai attendu de l'efficacité virologique. Une alternative possible dans certains cas particuliers (notamment pour que l'administration soit contrôlée par une infirmière) est l'ajout de l'enfuvirtide ;
- un court délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant pour accepter l'accouchement par voie basse et il faut donc proposer une césarienne avec perfusion de zidovudine et un renforcement de la prophylaxie chez l'enfant (*Cf. infra*) ;
- en cas de dépistage par un test VIH rapide pendant le travail, une perfusion de zidovudine doit être associée à l'administration de névirapine en monodose chez la mère. Cette option de prévention de la transmission mère-enfant, validée dans des pays en développement, est réservée en France aux situations où la prévention n'a pu être réalisée en cours de grossesse. Pour éviter le risque de résistances, il est important de prescrire une multithérapie qui doit être poursuivie au moins 2 semaines en *post-partum*, avec un relais par un traitement ARV au long cours pour la mère.

Dans tous les cas où le traitement est débuté trop tardivement pour obtenir un contrôle virologique, il est recommandé de réaliser une césarienne sous perfusion de zidovudine et d'intensifier le traitement postexposition par une trithérapie chez l'enfant (*Cf. paragraphe « Prise en charge du nouveau-né »*).

Défaut de contrôle virologique

Lorsque la charge virale maternelle reste > 50 copies/mL autour de 36 SA chez une femme qui a débuté le traitement antirétroviral pendant sa grossesse, il faut tenter d'optimiser le traitement et la première option est de rajouter du raltégravir à une trithérapie comportant deux INTI et darunavir/r. Les raisons doivent être analysées avec la patiente, comme en dehors de la grossesse : observance, interactions médicamenteuses ou résistances. Le traitement maternel sera modifié ou intensifié selon les résultats des dosages des ARV et du test génotypique de résistance demandés en urgence. Le suivi ultérieur de la charge virale doit être rapproché et les indications de la césarienne, la perfusion de zidovudine et l'intensification de la prophylaxie néonatale seront à discuter selon le niveau et l'évolution de la charge virale (*Cf. infra*).

Situations d'échec thérapeutique

Il s'agit le plus souvent de difficultés d'observance. La discussion avec la patiente, les dosages plasmatiques des ARV et le génotypage de résistance aideront à préciser les raisons de l'échec. Le traitement doit être changé sans attendre, selon les recommandations hors grossesse ([Cf. chapitre « Prise en charge des situations d'échec virologique chez l'adulte »](#)) ; tous les médicaments ARV sont utilisables. En cas de vomissements favorisés par la grossesse, les antiémétiques peuvent améliorer l'absorption des médicaments.

En fonction d'une part de la situation sociale et administrative, d'autre part des aspects relationnels et psychologiques (difficulté à prendre les traitements liée au secret ou à la non-compréhension de l'indication), il peut être utile d'impliquer, outre le médecin, un professionnel formé à l'éducation thérapeutique, parfois des médiatrices. On peut envisager l'hospitalisation pour grossesse à risque, à domicile ou conventionnelle.

Primo-infection pendant la grossesse

En cas de primo-infection au cours de la grossesse, le risque de transmission est très élevé, compte tenu du haut niveau de charge virale. Cette situation impose la mise en place immédiate d'une combinaison antirétrovirale puissante, sans attendre le résultat du test génotypique de résistance qui doit être systématiquement effectué ([Cf. chapitre « Primo-infection à VIH »](#)). Le traitement comporte deux INTI et un darunavir/r en 2 prises par jour à partir du 2^e trimestre de la grossesse, et en rajoutant le raltégravir, à défaut un inhibiteur de fusion (en présence de mutations de résistance aux inhibiteurs d'intégrase) si le diagnostic est fait au 3^e trimestre pour obtenir une charge virale indétectable plus rapidement.

Aux conséquences de la découverte de l'infection s'ajoutent celles du caractère récent de la transmission et une prise en charge globale rapprochée de la femme est recommandée, ainsi que son information sur les risques de transmission mère-enfant et leur prévention.

La grossesse est une circonstance favorisant la transmission du VIH à la femme, d'où l'importance de proposer le dépistage aux conjoints et savoir répéter la sérologie chez la femme en cas de symptôme clinique ou exposition au risque (Cf. section dépistage).

Infections opportunistes

Le cotrimoxazole doit être utilisé pour la prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose chez les femmes enceintes ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ ou à 15 % des lymphocytes totaux. Les indications des autres prophylaxies sont exceptionnelles aujourd'hui chez les femmes enceintes, et les médicaments seront discutés au cas par cas ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#)).

Initiation de traitement en cas de déficit immunitaire sévère

En cas de grossesse chez une femme non traitée ayant un déficit immunitaire sévère, l'introduction du traitement est urgente pour la santé de la mère. Elle doit être précédée de la même évaluation que celle recommandée en dehors de la grossesse, avec en particulier la recherche d'infections opportunistes, un bilan de la situation personnelle (sociale, familiale, psychologique) avec un accompagnement renforcé après l'initiation du traitement antirétroviral. Cette situation peut nécessiter le recours à un traitement intensifié comme en cas de primo-infection, si la charge virale initiale est très élevée. Elle comporte un risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, à dépister en cas de signes cliniques compatibles.

Interruption médicale de grossesse

L'interruption de grossesse pour motif maternel (IMG) est possible, après une demande exprimée par la femme, lorsque « la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme » (article L. 2213 du Code de santé publique de 2001. Cette formulation laisse une grande liberté d'appréciation du « péril grave ». La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 a prévu l'obligation d'avoir l'accord d'un membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, ainsi que d'un praticien spécialiste de l'affection dont la femme est atteinte, en l'occurrence l'infection à VIH.

Une interruption médicale de grossesse peut être discutée dans les situations suivantes :

- déficit immunitaire sévère chez une femme non traitée ou en échec de traitement, mettant en danger la santé de la femme et entraînant un risque de syndrome de restauration immunitaire lors du début de traitement ;
- infection opportuniste ou affection maligne nécessitant des médicaments dangereux pendant la grossesse (bien que la décision d'interrompre la grossesse ne soit pas automatique, y compris pour des traitements par ganciclovir) ;
- infection fœtale grave par le CMV (l'indication n'étant pas systématique en cas d'infection maternelle, mais étant fondée sur la mise en évidence de lésions chez le fœtus par l'échographie ou l'IRM) ;
- comorbidité sévère, par exemple atteinte cérébrale comportant des troubles cognitifs ou des fonctions supérieures, troubles psychiatriques compromettant la prise des ARV.

Des cas de femmes se trouvant dans une situation psychosociale de détresse, entraînant une impossibilité à suivre un traitement antirétroviral, peuvent conduire à des demandes d'interruption médicale de grossesse. Certaines ont été acceptées lorsque les problèmes ne peuvent pas être résolus par un soutien social et psychologique. Cette décision doit être prise au cas par cas.

Co-infection VIH-VHC

Le taux de transmission mère-enfant du VHC était d'environ 14 % avant l'ère des trithérapies antirétrovirales, mais lorsque l'infection à VIH est bien contrôlée le taux rejoint celui de la population mono-infectée (de l'ordre de 4 %) (77). L'enfant né d'une mère co-infectée a aujourd'hui plus de risques d'être contaminé par le VHC que par le VIH, et aucun moyen de prévention VHC n'est validé, y compris la césarienne programmée qui n'est pas recommandée. Une virémie VHC élevée est un facteur de risque de transmission du VHC. Le traitement de l'hépatite C est contre-indiqué en cours de grossesse en raison de la toxicité pour l'enfant.

Les femmes co-infectées VHC/VIH ont un risque accru de complications de la grossesse à type d'accouchement prématuré, y compris la prématurité sévère, et de cholestase gravidique (Bennamou V et al soumis à publication).

Co-infection VIH-VHB

Le risque de TME du VHB est élevé, mais la prévention par la sérovaccination de l'enfant à la naissance est efficace dans plus de 95 % des cas, telle qu'elle est recommandée lorsque la mère est mono-infectée par le VHB : Immunoglobulines anti-VHB (30 UI/kg IV ou IM, à doubler en cas de présence d'Ag HBe chez la mère) à J0-J3 et vaccination anti-VHB à J0-J3, M1 et M6. L'échec de la sérovaccination concerne essentiellement les femmes ayant une virémie VHB élevée ($> 10^7$ UI log copies/mL), pour lesquelles un traitement antiviral est indiqué. Un traitement par ténofovir et lamivudine (ou emtricitabine) sera poursuivi s'il est en cours avant la grossesse et sera envisagé systématiquement dans le traitement antirétroviral s'il est initié au cours de la grossesse.

Prévention des infections bactériennes chez le nouveau-né

Une étude récente montre qu'en France (81), le risque d'infection bactérienne, et particulièrement par les bactéries encapsulées dont *Bordetella*, est augmenté chez les enfants non infectés nés de mère VIH+, comme c'était déjà décrit en Afrique en comparaison avec des enfants nés de mères non infectées. Un cas mortel de coqueluche néonatale a été rapporté à Paris (D de Victor, communication personnelle). Il faut rappeler les recommandations vaccinales françaises dites de « cocooning » (vaccination ou rappel pour les parents et l'entourage proche du nouveau-né). Les experts font la proposition au Haut conseil de santé publique que dans le cas d'une femme infectée par le VIH non vaccinée ou dont le rappel est > 10 ans, la vaccination vis-à-vis de la coqueluche pourrait se faire pendant la grossesse, comme c'est le cas dans d'autres pays, afin de protéger la mère et obtenir une protection du nouveau-né par des anticorps passifs (82).

Suivi du traitement antirétroviral pendant la grossesse

Le suivi biologique a été simplifiée depuis les recommandations antérieures, mais il doit être rapproché par rapport au suivi d'une PVVIH non enceinte :

- mesure de l'ARN-VIH plasmatique tous les mois pour évaluer l'observance et l'efficacité du traitement ; la charge virale à 34-36 semaines d'aménorrhée permet de décider du mode d'accouchement ;
- lymphocytes CD4 une fois par trimestre ;
- évaluation de la tolérance biologique aux ARV tous les 2 mois puis tous les mois à partir du 6^e mois de grossesse. Les examens systématiques sont la NFS-plaquettes, les transaminases, et la créatininémie ainsi que la surveillance urinaire (glycosurie, protéinurie sur échantillon urinaire, dépistage par bandelette), qui fait partie du suivi mensuel obstétrical ; le bilan doit être adapté par le prescripteur selon les effets possibles des ARV prescrits ;
- dépistage du diabète conformément aux recommandations usuelles pour la femme enceinte à risque de diabète gestationnel, par une glycémie à jeun au premier trimestre, une HGPO avec 75 gr de glucose au 6^e mois ;
- un bilan lipidique n'est pas nécessaire : les triglycérides augmentent physiologiquement au cours de la grossesse. La mesure de la cholestérolémie est inutile, car son résultat est ininterprétable chez la femme enceinte.
- un test génotypique de résistance doit être systématiquement prescrit avant la mise sous traitement, comme en dehors de la grossesse, et en cas d'échec virologique sous traitement ;
- en raison de la carence habituelle en vitamine D chez les femmes enceintes infectées par le VIH, on propose une supplémentation systématique de 100 000 UI par voie orale à chaque trimestre de la grossesse. Dans ces conditions, un dosage sérique n'est pas nécessaire ;
- la supplémentation en fer et en acide folique est également recommandée, adaptée au suivi de la NFS-plaquettes.
- les dosage des concentrations plasmatiques des ARV sont indiqués en cas d'échec virologique, anomalies biologiques, suspicion d'inobservance, risque d'interactions médicamenteuses.

Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases

Une toxicité hépatique peut survenir avec pratiquement tous les ARV. Une cytolyse, même modérée, doit faire rechercher une acidose lactique due aux INT1, une toxicité de l'IP ou du ritonavir, un accident immuno-allergique à la névirapine, ainsi que les autres causes médicamenteuses (paracétamol, cotrimoxazole), lithiasique, virales (hépatites A, B, C ou E, CMV, EBV) ou obstétricales (prééclampsie/HELLP syndrome, cholestase ou stéatose hépatique aiguë gravidique).

Lorsque l'exploration est en faveur d'un effet indésirable lié à un ARV, le choix de changer ou de poursuivre, sous surveillance, ou de procéder à l'accouchement dépend de la sévérité de l'atteinte et du terme.

Tableau 1. Suivi biologique d'une femme enceinte infectée par le VIH-1

Examens standards de début de grossesse : identiques aux autres femmes

- Groupe-Rh, RAI, sérologies VHB, VHC, syphilis ; toxoplasmose et rubéole (si non documentées ou négatives antérieurement)

A récupérer ou à réaliser en cas d'initiation du traitement pendant la grossesse :

- bilan préthérapeutique complet ([Cf. chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral »](#)) comportant le nadir de CD4, l'ARN-VIH initial, un génotype de résistance viral aux ARV et une recherche de HLA-B*5701

Suivi du traitement, à adapter selon les ARV, l'évaluation clinique et l'observance :

- mensuel : charge virale VIH, NFS-plaquettes, transaminases, créatininémie, bandelette urinaire
- trimestriel : lymphocytes CD4
- au 6^e mois (24-28 SA) : HGPO 75 g
- dosages des concentrations plasmatiques des ARV à discuter au cas par cas ; recommandés si la charge virale VIH n'est pas indétectable au 3^e trimestre de la grossesse

Prophylaxie pendant l'accouchement

La perfusion de zidovudine pendant l'accouchement fait partie de la PTME depuis l'étude princeps ACTG076/ANRS024, quel que soit le traitement antirétroviral pris 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. Une étude de pharmacodynamique (83) a mis en évidence un surdosage chez le nouveau-né avec les posologies classiques et indique que le débit de perfusion devrait être de moitié, avec une dose de charge de 1 mg/kg, puis une dose d'entretien de 0,5 mg/kg/h.

La perfusion de zidovudine diminue le risque de transmission lorsque la mère n'a pas eu de traitement antirétroviral pendant la grossesse et lorsque la charge virale maternelle est élevée à l'accouchement (84). En revanche, il n'est pas noté de bénéfice supplémentaire de la perfusion de zidovudine chez les femmes qui ont une charge virale faible à l'accouchement (< 400 copies/mL) (84).

Le groupe d'experts recommande donc de ne pas utiliser de perfusion de zidovudine lorsque la charge virale est < 50 copies/mL au bilan de 34-36 SA, sauf complication obstétricale.

Les complications obstétricales au cours desquelles il faut envisager une perfusion de zidovudine sont les chorioamniotites, les hémorragies antépartum, l'accouchement prématuré. La consigne pour l'équipe obstétricale est d'administrer cette perfusion d'AZT en cas de doute.

L'indication de la névirapine *intra-partum* se limite aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement (*Cf. supra*).

Dans tous les cas, la femme doit prendre son traitement antirétroviral oral y compris le jour de l'accouchement, même en cas de césarienne.

Conduites obstétricales à tenir

Certains facteurs obstétricaux sont associés au risque de TME en l'absence de traitement antirétroviral ou en cas de traitement suboptimal. En revanche, chez une femme qui a un bon contrôle virologique sous traitement antirétroviral, les risques autour de l'accouchement ne sont pas suffisants pour apparaître comme significatifs dans les études de cohorte. Il faut toutefois garder à l'esprit que les données disponibles concernent des pratiques très prudentes au cours des dernières années et on ne peut pas exclure qu'il y ait un surrisque de TME avec le développement de pratiques identiques à celles réalisées chez les femmes non infectées.

Choix du mode d'accouchement

Le rôle protecteur de la césarienne programmée a été établi avant l'ère des multithérapies. En revanche, le risque de transmission chez des femmes ayant une charge virale contrôlée n'est pas lié au mode d'accouchement (85, 86). Il est impossible de définir un seuil de charge virale au-dessus duquel la césarienne programmée peut être bénéfique, ce qui explique la divergence entre les diverses recommandations : 50 copies/mL dans les recommandations britanniques, < 1 000 copies/mL dans les recommandations américaines. Des données britanniques et irlandaises montrent une tendance non significative en faveur de la césarienne entre 50 et 400 copies/mL (86), ce qui explique le seuil de 50 copies/mL. À l'inverse, les données de l'EPF ne montrent pas de réduction de

la TME en cas de césarienne programmée pour des charges virales < 1 000 copies/mL, mais le risque de TME de façon générale augmente dès lors que la charge virale est détectable.

Les recommandations françaises depuis 2015 sont :

En cas de charge virale >400 copies/mL, une césarienne est recommandée à 38-39 SA.

En cas de charge virale < 50 copies/mL (situation la plus courante), l'accouchement par voie basse est recommandé (en l'absence de contre-indication obstétricale).

Lorsque la charge virale plasmatique est entre 50 et 400 copies/ml à 36 SA, une discussion au cas par cas est nécessaire. Il peut s'agir d'une prise en charge tardive, d'un problème d'interaction, d'intolérance ou de pharmacodynamique, d'un défaut d'observance transitoire ou plus profond. Des interactions peuvent être supprimées (par exemple traitement anti-reflux et atazanavir) et un changement d'ARV est possible en cas d'intolérance. Le plus souvent, le traitement peut être maintenu, avec en règle générale, un renforcement par raltégravir (ou enfuvirtide). Un dosage des ARV et un génotype de résistance doivent toujours être réalisés. Les problèmes identifiés ou suspectés d'observance doivent être analysés avec la femme et faire l'objet d'un soutien spécifique par ETP, voire traitement administré par un soignant [Directly Observed Treatment (DOT) des anglo-saxons], hospitalisation à domicile. Une courte hospitalisation en maternité peut être bénéfique. Dans tous les cas, un contrôle rapproché de charge virale doit être réalisé après 10 jours (couplé à un dosage d'ARV). Si la charge virale est devenue < 50 copies/mL, la voie basse sera acceptée. Si elle reste entre 50 et 400 copies, la décision finale du mode d'accouchement doit tenir compte de la valeur exacte et de la tendance évolutive de la charge virale, de l'évaluation de l'observance, des conditions obstétricales et de l'avis de la femme après information.

Chez une femme prise en charge tardivement après 38 SA, mais qui n'est pas en travail, on peut généralement hospitaliser la patiente pour débiter le traitement et réaliser la césarienne dans les jours suivants, le choix de la date reposant sur la durée de traitement antirétroviral, en considérant l'intérêt d'agir sur la réplication virale avant la césarienne, et sur le risque d'entrer en travail.

Indépendamment de causes obstétricales, aucun bénéfice de la césarienne n'est démontré une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. 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 semble justifiée seulement si l'accouchement ne paraît pas proche.

Une co-infection par le VHC ou le VHB n'est pas une indication de césarienne.

Mancœuvres

Classiquement, sont contre-indiquées la version par manœuvres externes, l'amnioscopie, ainsi que la mesure du pH ou la pose d'électrodes au scalp. En l'absence d'études permettant d'affirmer la sécurité de ces manœuvres sous couvert d'ARV, la contre-indication est maintenue pour les gestes avec effraction cutanée. La réalisation d'une version par manœuvres externes est envisageable si la charge virale maternelle est < 50 copies/mL au long cours, en tenant compte de la localisation placentaire.

Accouchement prématuré

Le risque de TME est augmenté dans certaines études en cas d'accouchement avant 33 semaines d'aménorrhée. Il est possible que des facteurs physiopathologiques favorisent à la fois la prématurité et l'exposition périnatale au VIH. Les données actuelles semblent indiquer que ce risque est surtout attribuable au délai bref depuis la mise sous traitement antirétroviral, ce qui constitue un argument pour débiter précocement le traitement notamment en cas de facteur de risque de prématurité. Le consensus des experts est de proposer un renforcement de prophylaxie perpartum (*Cf. supra*).

Rupture prématurée des membranes

L'attitude dépend avant tout de l'âge gestationnel. À terme, l'extraction est conseillée par déclenchement si les conditions obstétricales et virologiques sont favorables, par césarienne si la charge virale n'est pas contrôlée ou si les conditions obstétricales sont défavorables. De même, à partir de 34 SA, les experts recommandent le déclenchement ou la césarienne, car les conséquences pour l'enfant d'une éventuelle infection par le VIH sont supérieures à celles de la prématurité modérée. Avant 34 SA, plus le terme est précoce, plus il est légitime de retarder la naissance pour éviter une grande prématurité. En effet, contrairement aux études avant l'ère des multithérapies, les données de cohortes récentes chez les femmes traitées par ARV ne montrent pas d'augmentation du risque de transmission en fonction de la durée de rupture des membranes (87, 88). La décision doit tenir compte du contrôle virologique et du degré de prématurité. En cas d'expectative, la corticothérapie de maturation et l'antibiothérapie sont systématiques ; l'extraction s'impose au moindre signe de chorioamniotite.

Déclenchement

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

Amniocentèse

L'amniocentèse ne semble pas majorer le risque de TME lorsque la femme est traitée par ARV (89). Chez une femme non encore traitée, le traitement antirétroviral doit être débuté avant l'amniocentèse ; un délai d'au moins 2 semaines est conseillé. Si la charge virale n'est pas encore indétectable, le geste sera encadré d'une perfusion de zidovudine. Il est possible de différer le geste jusqu'à obtenir une charge virale indétectable, mais ce n'est probablement pas indispensable et revient à retarder le diagnostic anténatal. Les experts déconseillent la biopsie de trophoblaste en raison des échanges sanguins plus importants que pour une amniocentèse ; toutefois, ce geste peut être réalisé en cas de charge virale indétectable au long cours lorsqu'il existe une forte probabilité d'une anomalie grave (maladie monogénique, signe échographique majeur au premier trimestre, etc.).

Cerclage du col utérin

Une prophylaxie antirétrovirale est conseillée en cas de cerclage, selon les mêmes modalités que pour une amniocentèse.

Suivi de la femme dans le post-partum

Il est recommandé de poursuivre le traitement antirétroviral comme chez toute personne infectée par le VIH. Le traitement peut être modifié pour simplifier les prises, en prenant en compte les interactions avec les contraceptifs ([Cf. annexe pharmacologique](#)) et le souhait de futures grossesses. En dehors du bénéfice individuel le traitement a aussi l'intérêt de réduire le risque de transmission sexuelle.

Le suivi du *post-partum* comporte un suivi gynécologique et la discussion d'une contraception. C'est une occasion à ne pas négliger pour soutenir la femme dans la révélation de sa séropositivité au père de l'enfant. Dans tous les cas, la femme doit être revue pour le suivi de son infection par le VIH avec un bilan dans un délai de un à 2 mois après l'accouchement.

Il est important d'organiser le suivi à long terme de l'infection à VIH. Le médecin qui suit la mère doit penser à s'informer de la santé de l'enfant et l'encourager à l'amener en consultation en cas de symptôme inhabituel, tel qu'un retard de croissance, un retard de développement ou des troubles du comportement évoquant une toxicité secondaire à l'exposition aux ARV *in utero*.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
 Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

Tableau 2. Prescription des ARV* pendant la grossesse

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
CHOIX PRÉFÉRÉS			
INTI			
Lamivudine	Toxicité mitochondriale chez le NNé	Largement utilisé et étudié depuis 1997, bithérapie TME 1 %	Envisageable comme seul INTI en cas de bon contrôle virologique
Emtricitabine		Équivalent à lamivudine	
Abacavir	Hypersensibilité, typage HLA-B5701 nécessaire	Toxicité mitochondriale moindre que zidovudine, Aucune donnée inquiétante connue à ce jour dans le contexte de la grossesse	Meilleure option actuellement
Ténofovir	Toxicité osseuse, impact rénale inconnu chez le NNé. Mortalité-morbidité néonatale TDF/FTC > ZDV/LAM	Bonne tolérance chez l'adulte, toxicité mitochondriale moindre que zidovudine. Essais randomisés.	Vigilance nécessaire A utiliser en cas de co-infection VHB
Zidovudine	Toxicité mitochondriale chez le NNé Toxicité hématologique (mère et enfant)	ARV de référence depuis 1994, ayant le plus de recul pour la prévention de la TME. Essais randomisés.	Non recommandé hors grossesse, utilisation en recul chez la femme enceinte. Perfusion à l'accouchement en cas de CV mal contrôlée.
IP/r	Sous-dosage possible (3 ^e trimestre)		
	Intolérance digestive		
	Hépatotoxicité		
Darunavir/r	Tolérance et toxicité peu connues pendant grossesse	Puissance d'action et tolérance hors de la grossesse	Posologie conseillée en 2 prises/j (600/100 mg x 2/j) au 3 ^{ème} trimestre
	Manque de données au 1 ^{er} trimestre	Données observationnelles chez la femme enceinte	Monothérapie en cas de contrôle virologique: essai ANRS 168 en cours
ALTERNATIVES			
IP/r			
Atazanavir/r	Hyperbilirubinémie chez le fœtus et le NNé	Études prospectives pendant grossesse, PK avec ritonavir peu modifiée	Ne pas prescrire sans ritonavir
Lopinavir/r		Études prospectives nombreuses	Posologie en 2 prises/j
INNTI			
Efavirenz	Tératogénicité animale Quelques cas de malformations chez l'enfant	Essai clinique randomisé,	Contre-indiqué au 1 ^{er} trimestre Utilisation possible après l'organogenèse (12 SA)
	Risques neuropsychiques	Recommandé par l'OMS	
Névirapine	Réactions cutanées, hépatotoxicité	Large expérience mondiale, nombreux essais.	Pas d'initiation en cours de grossesse si CD4>250,
	Risque de résistance : problème diminué par poursuite d'un traitement ARV	Possibilité de prescription en monoprise, avec INTI	Prophylaxie d'urgence à l'accouchement, Grade A
Anti-intégrase INI			
Raltégravir	Données croissantes, études en cours chez la femme enceinte Etude Ralfe	Action virologique rapide Recommandé aux USA	Intérêt en cas de prise en charge tardive, et/ou de virus résistant Moléc de choix en cas d'échappement thérap Peu de données au 1 ^e trimestre
Inhibiteur de fusion			
Enfuvirtide	Voie injectable sous-cutanée	Pas de passage placentaire : pas de risque pour le fœtus	Intérêt dans quelques cas particuliers en cas de prise en charge tardive et/ou de virus résistant
		Peu de toxicité pour la femme	
		Action virologique rapide	

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
 Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
DONNÉES INSUFFISANTES : N'UTILISER QUE DANS DES SITUATIONS PARTICULIÈRES			
Signaler au service de pharmacovigilance - <i>Remplacer la molécule si possible</i>			
Cobicistat	Passage et accumulation placentaire (non publié)		Fort interaction avec CYP3 Non recommandé
INTI			
Ténofovir AF	Risques potentiels cf TDF Association avec le cobicistat		Aucune donnée
INNTI			
Etravirine			Aucune donnée
Rilpivirine		Bonne tolérance chez l'adulte	Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
Anti-intégrase INI			
Dolutégravir	Passage placentaire	Action virologique rapide	Peu de données (attente de publications) A éviter dans l'état actuel des connaissances
Elvitégravir	Associé avec cobicistat	Action virologique rapide	Non recommandé
Inhibiteur de CCR5			
Maraviroc			Aucune donnée
Trithérapie en comprimé unique			
Eviplera®	Rilpivirine non étudiée chez la femme enceinte Vigilance pour ténofovir	Bonne tolérance Traitement	Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
Atripla®	Tératogénicité animale et cas de malformations chez l'enfant	Essai clinique randomisé,	Contre-indiqué en France au 1 ^{er} trimestre
	Risques neuropsychiques Vigilance pour ténofovir	Recommandé par l'OMS	Utilisation possible après l'organogenèse (12 SA)
Stribild®	Intéraction CYP3 cobicistat, passage placentaire Pas d'études sur elvitégravir Vigilance pour ténofovir		Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
Genvoya®	Cf Stribild® Aucune donnée sur TAF		Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
Triumeq®	Dolutégravir non étudié chez la femme enceinte		Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances

Légende: NNé = nouveau-né

* NB : Les prescripteurs doivent informer les PVVIH enceintes ou en désir de grossesse qu'un pictogramme, exprimant un risque pour le fœtus, peut figurer sur le conditionnement de certains médicaments antirétroviraux. Cela ne doit pas les conduire à interrompre ou ne pas débuter leur traitement, dans la mesure où la prescription est faite selon les recommandations des experts, en tenant compte des risques et des bénéfices. Il est conseillé de consulter avant de débuter une grossesse pour optimiser le traitement.

Prise en charge du nouveau-né

Les objectifs de cette prise en charge sont :

- 1) de poursuivre et si besoin d'adapter la prévention de la TME dans sa phase postnatale par l'utilisation des antirétroviraux pendant les premières semaines de vie ;
- 2) de poser le diagnostic de non-infection ou au contraire d'infection du nourrisson, le plus rapidement possible ;
- 3) de dépister à court, moyen et long terme la toxicité des antirétroviraux auxquels le nouveau-né a été exposé.

Cette prise en charge doit s'intégrer dans l'approche multidisciplinaire initiée pendant la grossesse. Elle doit aussi prendre en compte les aspects sociaux, culturels et psychologiques souvent complexes du suivi du couple mère-enfant.

Choix du traitement antirétroviral préventif de l'enfant

Principales molécules disponibles (Cf. tableau 1)

Le bénéfice apporté par le traitement antirétroviral préventif postnatal est indiscutable en l'absence de traitement maternel (90). En revanche, son utilité est difficile à démontrer lorsque la mère reçoit une trithérapie prolongée et efficace durant la grossesse, que la charge virale maternelle est indétectable à l'accouchement et donc que très peu d'enfants sont infectés.

La zidovudine est la molécule la plus utilisée. La connaissance sur l'usage en période néonatale des autres inhibiteurs de la transcriptase inverse est encore extrêmement réduite, excepté pour la lamivudine.

La névirapine est largement utilisée en prévention postnatale en particulier dans les pays aux ressources limitées (recommandation OMS 2013). Les données issues d'essais d'allaitement sécurisé en Afrique ont mis en évidence une bonne tolérance de la névirapine en prophylaxie au long cours chez le nouveau né (91).

Parmi les IP, les principales données concernent le lopinavir/r. Outre la gravité du surdosage de cette molécule, la présence d'excipients potentiellement toxiques dans sa composition (propylène-glycol et éthanol) ne permet pas son utilisation chez le nouveau-né prématuré et/ou hypotrophe. Chez le nouveau-né à terme traité par lopinavir/r une augmentation de la 17OH progesterone au test de Guthrie a été décrite dans la cohorte française. Bien qu'il n'y ait pas de manifestations cliniques, ces anomalies laissent supposer une interaction de la molécule avec le métabolisme du cortisol au niveau des surrénales (43). Asymptomatique chez le nouveau-né à terme, cette toxicité peut conduire chez le nouveau-né prématuré à une insuffisance rénale ou surrénale avec risque vital (43). Par ailleurs, plusieurs cas de toxicité du lopinavir/r chez le prématuré, en particulier cardiaque, rénale ou comportant une hyperkaliémie ont conduit en 2011 à une alerte par la FDA. Cette molécule est contre-indiquée chez le prématuré. Si le lopinavir/r est utilisé chez le nouveau-né à terme, il doit l'être avec une grande prudence et, étant donné la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, un contrôle des concentrations plasmatiques est souhaitable à J3 et à J15. Il n'existe pas de données chez le nouveau-né sur les traitements par les autres IP/r.

Nouveau-né à terme à faible risque d'infection

Sont inclus dans cette situation les nouveau-nés à terme dont les mères ont reçu un traitement antirétroviral efficace durant la grossesse avec une charge virale plasmatique à l'accouchement <400 copies/mL (24) et dont l'accouchement s'est déroulé sans complication.

La zidovudine pendant 4 semaines est le traitement préventif le plus utilisé. Chez le nouveau-né à terme, le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans les 12 premières heures de vie, par voie orale à la dose de 2 mg/kg toutes les douze heures pendant les deux premières semaines, puis à la dose de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant les deux semaines suivantes. Le calcul de dose s'effectue sur le poids de naissance sans adaptation ultérieure lors de la prise de poids. La voie intraveineuse peut être utilisée si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale (1,5 mg/kg toutes les douze heures initialement puis à partir de J15, 3 mg/kg toutes les douze heures). En cas de nécessité de traitement par voie IV, la zidovudine est la seule molécule antirétrovirale utilisable en prophylaxie.

Depuis 2015, le groupe d'expert recommande la névirapine en prophylaxie au même titre que la zidovudine chez le nouveau-né à faible risque d'infection. Son profil favorable de toxicité sur une courte période d'administration (92) et sa facilité d'administration en une monoprise journalière chez le

nouveau-né plaident en faveur de son utilisation en première ligne de prophylaxie. Enfin, le taux très faible de transmission mère-enfant relativise le risque de sélection d'une mutation de résistance sous névirapine en cas d'infection du nouveau-né. La posologie s'appuyant sur les doses recommandées par l'OMS (2013) dans le cadre de l'allaitement sécurisé est de une dose de 15 mg/jour pour un poids $\geq 2,5$ kg, de 10 mg/jour pour un poids ≥ 2 et $< 2,5$ kg et de 2 mg/kg/jour en cas de poids de naissance inférieur à 2 kg. La prophylaxie sera administrée pendant 2 semaines bien qu'aucune étude n'ait validé cette durée qui est retenue du fait de la demi-vie prolongée de la névirapine.

La névirapine ne devra pas être utilisée en cas d'infection à VIH-2 ou de résistance virale documentée ou suspectée à la névirapine chez la mère.

Nouveau-né à terme avec risque élevé d'infection : renforcement du traitement préventif

Indications de renforcement

Les facteurs de risque liés à une transmission du virus à l'enfant ont été décrits ci-dessus (Cf. section « Grossesse »). Des données récentes issues d'une étude randomisée ont confirmé l'intérêt du renforcement du traitement préventif comportant au moins deux antirétroviraux chez le nouveau-né, quand la mère n'avait pas reçu de traitement pendant la grossesse (90). Le taux de transmission était significativement plus faible quand le nouveau-né avait eu un renforcement de la prophylaxie par la zidovudine par 3 doses de névirapine ou par la zidovudine associée à la lamivudine et une IP (le nelfinavir) par rapport à une monothérapie de zidovudine. Par ailleurs, le renforcement du traitement postnatal a un impact sur la transmission *per-partum* et non sur la transmission *in utero*, ce qui explique probablement que son efficacité n'ait été démontrée que pour les mères non traitées. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'EPF (données non publiées); en revanche, aucune efficacité de ce renforcement n'a pu être montrée quand la mère était traitée pendant la grossesse ou à l'accouchement dans l'EPF et dans une étude rétrospective européenne sous réserve toutefois d'un manque de puissance de ces études (93).

Ainsi 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 ;
- recommandé si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse (prise en charge tardive) et/ou si l'ARN VIH plasmatique maternel est ≥ 400 copies/mL à l'accouchement ;
- discuté, en cas de facteur de risque concernant les conditions d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, chorioamniotite, hémorragie, blessure du nouveau-né durant l'extraction). La décision doit être prise au cas par cas, car ces facteurs n'ont pas été réévalués depuis l'utilisation des trithérapies chez les mères (87). Toutefois, même en cas de charge virale maternelle indétectable, les experts recommandent un renforcement du traitement postnatal en cas d'hémorragie obstétricale anténatale ou de blessure du nouveau-né pendant l'extraction.

Schémas de renforcement

Chez le nouveau-né à terme, deux schémas de renforcement sont proposés :

- *le choix préférentiel est* : zidovudine pendant quatre semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures pendant les deux premières semaines puis 4 mg/kg toutes les 12 heures les deux dernières semaines) + lamivudine pendant quatre semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures) + névirapine en une prise journalière pendant deux semaines (15 mg/jour pour un poids $\geq 2,5$ kg, 10 mg/jour pour un poids ≥ 2 et $< 2,5$ kg et 2 mg/kg/jour en cas de poids de naissance inférieur à 2 kg). Le risque d'induction de résistance à la névirapine en cas d'infection du nourrisson est limité par l'utilisation de zidovudine + lamivudine poursuivie au décours de l'arrêt de la névirapine ;
- *de manière exceptionnelle après contact avec un centre expérimenté*, en cas de notion de virus résistant à la névirapine chez la mère : zidovudine + lamivudine + lopinavir/r pendant quatre semaines avec les difficultés d'administration et de tolérance que peut poser le lopinavir/r et donc la nécessité d'une extrême prudence lors de l'utilisation de cette molécule.

Le traitement est à débiter le plus tôt possible après la naissance et impérativement avant 48-72 h de vie. Au-delà, la mise en place d'un traitement renforcé sera discutée au cas par cas mais perd probablement de son intérêt. Il est important de souligner que la mise en place d'une multithérapie chez le nouveau-né est complexe, surtout dans un contexte social et/ou psychologique difficile, imposant le plus souvent une hospitalisation les 15 premiers jours.

Nouveau-né prématuré

Nouveau-né prématuré à faible risque d'infection - précautions d'utilisation des antirétroviraux

Chez le nouveau-né prématuré de plus de 1 000 grammes (gr), le schéma de prophylaxie par la zidovudine sera identique à celui du nouveau-né à terme. Chez le nouveau-né de moins de 1 000 gr, l'observation fréquente de surdosages aux doses unitaires précédemment indiquées motive une réduction des doses administrées à 0,5 mg/kg/dose per os (ou 0,3 mg/kg/dose par voie IV) pendant les quatre semaines de prophylaxie et sans augmentation de dose à J15.

Étant donné la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la zidovudine chez le nouveau-né, un dosage initial de zidovudine à J4 chez le prématuré et en particulier chez le nouveau-né de poids inférieur à 1 000 gr est recommandé afin d'adapter les doses unitaires. Toutefois, les délais pour obtenir les résultats des dosages doivent être raccourcis, compte tenu de la maturation de la glucuroconjugaison survenant vers J15 qui modifie encore la pharmacocinétique.

Enfin une augmentation de la fréquence des entérocolites ulcéronécrosantes a été rapportée chez les nouveau-nés prématurés de mères séropositives pour le VIH. Le lien avec l'utilisation de la zidovudine que ce soit par voie intraveineuse ou orale n'a pu être démontré et ce risque n'a pas été retrouvé dans la cohorte EPF. Cependant, dans la mesure où la suspension de zidovudine est très osmolaire (3 600 mOsm/dose kg), il est recommandé de la diluer au 1/10 avant de l'administrer par voie orale à un nouveau-né prématuré.

En l'absence de données suffisantes chez le nouveau-né prématuré, la névirapine n'est pas recommandée en première ligne en alternative de la zidovudine dans le contexte d'un faible risque d'infection.

Indications et schémas de renforcement

La prématurité est associée à un risque accru d'infection de l'enfant. L'analyse des données de la cohorte EPF suggère un risque plus élevé dès que la charge virale plasmatique maternelle à l'accouchement dépasse 500 copies/mL pour les prématurés de moins de 33 SA.

Le choix des molécules est encore plus limité et seule la pharmacocinétique de la zidovudine a été précisément évaluée dans ce contexte. L'immaturation de nombreux systèmes enzymatiques est susceptible d'influencer le métabolisme des antiviraux. En outre, la voie orale n'est pas toujours possible. Ainsi chez le prématuré ayant un risque élevé d'infection (*Cf.* indications de renforcement chez le nouveau-né à terme), le traitement recommandé est :

- si la voie orale est possible : l'association de zidovudine pendant quatre semaines (schéma adapté au poids < ou ≥ 1 000 gr) + lamivudine pendant 4 semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures) + névirapine pendant 2 semaines (15 mg/jour pour un poids $\geq 2,5$ kg, 10 mg/jour pour un poids ≥ 2 et < 2,5 kg et 2 mg/kg/jour en cas de poids de naissance inférieur à 2 kg) ;
- si le risque d'entéropathie est élevé et limite le recours à la voie orale : l'association de la zidovudine initialement par voie IV (schéma adapté au poids < ou ≥ 1 000 gr) à 3 doses de névirapine orale à H0, H48 et J6 (2 mg/kg/dose). Dès que la voie orale est possible, la zidovudine peut être passée par voie orale selon les modalités évoquées précédemment pour une durée totale de 4 semaines. Les 2^e et 3^e doses de névirapine seront administrées si l'état digestif de l'enfant le permet.

Ce schéma d'administration de 3 doses de névirapine limite le nombre de prises orales et correspond à celui de l'unique étude randomisée de renforcement dont le terme minimal à l'inclusion était de 32 semaines (90). La dose unitaire retenue de 2 mg/kg s'appuie sur des données rassurantes de pharmacocinétique.

Comme la zidovudine, la névirapine sera diluée au 1/10^e avant de l'administrer par voie orale. Dans tous les cas le lopinavir/r est formellement contre-indiqué.

Résistance du virus maternel aux antirétroviraux

La mise en évidence d'un virus résistant aux antirétroviraux chez la mère peut justifier dans certaines situations une prophylaxie différente de la monothérapie par la zidovudine. Là encore, on doit tenir compte du nombre limité de molécules réellement évaluées chez le nouveau-né et du rapport bénéfice/risque de l'utilisation de molécules dont la tolérance et la pharmacologie sont mal connues, voire inconnues, chez le nouveau-né.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

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. En résumé, en dehors des situations permettant une prophylaxie standard (charge maternelle indétectable, virus résistant à d'autres molécules que la zidovudine en l'absence d'indication de renforcement), les autres situations doivent être discutées avec le virologue et le pédiatre référent.

Nourrissons de mères infectées 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, associée à 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 est discuté en cas de primo-infection maternelle en fin de grossesse ou de charge virale maternelle élevée : zidovudine + lamivudine +/- lopinavir/r.

Prise en charge du nouveau-né en salle de travail - allaitement - prophylaxie des infections opportunistes - vaccinations

Prise en charge en salle de travail

À la naissance, un bain du nouveau-né est proposé, bien que son efficacité préventive n'ait jamais pu être évaluée de façon satisfaisante. L'utilisation d'un antiseptique virucide dans le bain, tel qu'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à 0,06 p. 100 diluée au 1/2 pour un bain d'environ 1 à 2 minutes, peut être discutée, mais là aussi sans documentation de son intérêt par rapport à un bain standard à l'eau et au savon. L'utilisation de la Bétadine est proscrite du fait de ses toxicités locale et générale chez le nouveau-né. La désinfection oculaire est réalisée en salle de travail. L'aspiration gastrique si elle est pratiquée doit être la moins traumatique possible compte tenu de la présence de virus dans l'estomac et dans les sécrétions nasopharyngées.

Allaitement

L'allaitement artificiel reste toujours en 2017 la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale et ne pose pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays du Nord contrairement à ce qui est observé dans les pays aux ressources limitées. L'allaitement maternel reste donc contre-indiqué en France.

Malgré l'accumulation de données en Afrique sur le faible risque de transmission de l'allaitement sécurisé par les antirétroviraux (antirétroviraux chez la mère ou chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement), le risque résiduel de transmission n'est pas nul. En effet, on ne peut exclure la persistance d'un risque résiduel de transmission à partir des cellules infectées qui sont présentes dans le lait des mères traitées, même dans les cas où la trithérapie permet un contrôle optimal de la virémie maternelle (van de Perre P, Sci Translat Med 2012). En conséquence, certains auteurs préconisent, parallèlement au traitement de la mère, une prophylaxie du nourrisson durant la durée de l'allaitement, mais l'efficacité de celui-ci n'a été démontré que chez les enfants allaités par des mères ayant interrompu le traitement antirétroviral (94). De plus l'inocuité du passage des antirétroviraux dans le lait maternel non établie (dans le cadre du cumul de toxicité d'une multithérapie maternelle et d'une prophylaxie antirétrovirale chez le nouveau-né) et le facteur de risque de transmission par le lait que constitueraient des difficultés d'observance chez la mère sont des arguments supplémentaires pour ne pas recommander actuellement cette double stratégie en France.

Le risque de contamination postnatale de type « horizontale » est tout à fait exceptionnel en France ; des observations ont cependant attiré l'attention sur le risque potentiel de contamination au cours de pratiques maternelles de prémastication de l'alimentation du nourrisson.

Prophylaxie anti-infectieuse et vaccinations

La disponibilité des tests de diagnostic précoce et la diminution du taux de transmission du VIH à moins de 1%, rendent excessive la prescription systématique de cotrimoxazole à visée prophylactique.

Des données issues de la cohorte belge et de la cohorte française montrent respectivement chez des nourrissons exposés non infectés un risque augmenté de survenue d'infections invasives à streptocoque du groupe B, majoritairement tardives, par rapport aux nourrissons de mères séronégatives et un risque augmenté d'infections sévères à bactéries encapsulées chez les nourrissons dont les mères avaient des CD4 < 350 ou 500 /mm³ à l'accouchement (81, 95) .

L'ensemble de ces éléments nécessite une vigilance accrue vis-à-vis du risque d'infection sévère dans les premiers mois de vie. Dans ce contexte le groupe d'experts recommande l'application sans

retard du calendrier vaccinal en vigueur en le renforçant par une injection supplémentaire à 3 mois de vaccin anti-pneumococcique conjugué (schéma de vaccination de type 3+1 à 2, 3, 4 et 11 mois).

Le BCG doit cependant être décalé après le diagnostic de non-infection. Le statut de la mère vis-à-vis de l'hépatite B doit être systématiquement vérifié pour permettre rapidement la prise en charge sérovaccinale adaptée pour le nourrisson.

Diagnostic de l'infection à VIH chez le nouveau-né et le petit enfant

Le diagnostic virologique repose sur la détection du génome viral puisque la présence d'anticorps maternels empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. La recherche du virus peut se faire par PCR ARN ou ADN. La sensibilité diagnostique de ces deux marqueurs est équivalente en l'absence de traitement.

Pour faciliter le diagnostic chez le nouveau-né, il est parfois nécessaire d'adresser un prélèvement maternel en cours de grossesse au laboratoire de virologie qui réalisera le diagnostic, afin qu'il puisse sélectionner les techniques adaptées au virus maternel avant de les appliquer aux échantillons de l'enfant (exemple : infection par un virus VIH-1 Groupe O ou par VIH-2). Il s'agit le plus souvent d'infections survenant chez des femmes d'origine africaine.

Pour poser le diagnostic d'infection à VIH chez le nouveau-né, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs, quels que soient la technique utilisée et le moment des prélèvements. Inversement pour affirmer l'absence d'infection, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois dont l'un réalisé au moins un mois après arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, et ce quelle que soit la durée réelle du traitement et quelle que soit la méthode utilisée. Les prélèvements précoces effectués dès la naissance et les premiers jours de vie sont informatifs en cas de résultats positifs, ils permettent notamment d'affirmer une infection *in utero*.

En pratique, la recherche du virus doit être effectuée à la naissance (J0-J3), à 1, 3 et 6 mois (Cf. tableau 3). Un résultat positif doit être immédiatement contrôlé sans attendre l'échéance suivante.

En cas de traitement préventif de la TME par multithérapie, la sensibilité des tests diagnostiques est moins bonne et tant que l'enfant reçoit un traitement antirétroviral le diagnostic d'infection est difficile, car si la primo-infection de l'enfant a lieu malgré les traitements, cette primo-infection est « masquée » par les antirétroviraux et le niveau d'infection de l'enfant est alors très faible. Dès l'arrêt du traitement de l'enfant, la réplication virale reprend et le diagnostic est alors plus facile. Il faut donc deux prélèvements négatifs après la période de traitement pour considérer définitivement un enfant comme non infecté, quelle que soit la méthode utilisée. En cas d'allaitement maternel pratiqué malgré la contre-indication, même partiel, il est nécessaire de rechercher l'infection, y compris dans les 3 mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. Si l'enfant a moins de 18 mois et que sa sérologie VIH est positive, une recherche de virus permettra de poser le diagnostic. Au contraire, si l'enfant a plus de 18 mois, un test sérologique sera suffisant pour affirmer ou infirmer l'infection.

Dans le cas d'enfant présentant des symptômes cliniques et dont la sérologie de la mère n'est pas connue :

- s'il a moins de 18 mois, il faut prescrire une sérologie VIH (ainsi qu'à la mère) et une charge virale en cas de résultat positif ;
- s'il a plus de 18 mois, il faut prescrire une sérologie VIH qui permettra d'affirmer la présence ou l'absence d'infection.

Certains experts recommandent une sérologie VIH systématique à l'âge de 18 mois, délai nécessaire pour obtenir la disparition des anticorps maternels chez l'enfant non contaminé. En cas d'allaitement maternel, même partiel, il est nécessaire de rechercher l'infection, y compris dans les 3 mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. Si l'enfant a moins de 18 mois et que sa sérologie VIH est positive, une recherche de virus permettra de poser le diagnostic. Si l'enfant a plus de 18 mois et qu'il est né de mère de statut sérologique inconnu, un test sérologique suffira pour affirmer ou infirmer l'infection de l'enfant.

En cas d'infection maternelle à VIH-2, les règles de prescription des tests diagnostiques sont les mêmes que celles décrites pour VIH-1, en soulignant la nécessité des deux prélèvements négatifs pour affirmer une non-infection et celle de deux prélèvements positifs pour un diagnostic d'infection. Seules les techniques de détection d'ADN-VIH-2 (laboratoires spécialisés) sont recommandées car la mesure de l'ARN-VIH-2 plasmatique n'a pas été évaluée dans le contexte du diagnostic de l'enfant.

Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse (Cf. tableau 3)

La toxicité liée à l'exposition aux ARV pendant la grossesse est détaillée plus haut. La toxicité de la zidovudine est essentiellement d'ordre hématologique (anémie, neutropénie) ; des perturbations des enzymes hépatiques, pancréatiques et musculaires sont aussi observées. Biologiquement, la surveillance est hématologique et biochimique, à la naissance puis à M1, M3, M6, M12, M18-24 ; ce rythme peut être modifié selon les circonstances et en cas de symptômes. La constatation d'une perturbation significative (> grade 2) pendant le traitement conduit le plus souvent à son arrêt définitif ou son remplacement par une autre molécule en particulier en cas de risque élevé de transmission. La constatation d'une hyperlactatémie sous zidovudine, vérifiée dans de bonnes conditions de prélèvement, peut justifier l'arrêt de la prophylaxie post natale, surtout dans un contexte de risque quasi nul de transmission. L'exposition à la zidovudine a aussi été associée dans la cohorte française et dans l'étude PRIMEVA à une augmentation d'anomalies cardiaques congénitales et de remodelage myocardique chez les nourrissons exposés à l'AZT *in utero*. Ces données incitent à une vigilance clinique sur le plan cardiaque sans toutefois permettre de recommander la réalisation d'une échographie cardiaque systématique. (36) Au plan neurologique, l'observation d'anomalies de la substance blanche ou le sur-risque de crises convulsives fébriles chez les nourrissons exposés non infectés dans la cohorte française nécessite aussi une surveillance clinique (96, 97).

En cas d'exposition à l'atazanavir ou au raltégravir *in utero* (et probablement au dolutégravir), il est nécessaire de surveiller la bilirubinémie dans les premiers jours en plus du prélèvement au sang de cordon. La surveillance des enfants exposés au ténofovir *in utero* n'est pas encore clairement définie en raison de la complexité de l'analyse du métabolisme tubulaire rénal et de l'ostéodensitométrie chez le nourrisson.

Tout événement clinique inexplicé, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie, d'une déclaration au centre de pharmacovigilance régional⁶ ainsi qu'au centre de coordination de l'EPF pour les nourrissons inclus dans l'EPF⁷. Ces structures qui travaillent en étroite collaboration sont aussi en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament⁸.

Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois ; il doit être poursuivi autant que nécessaire en cas de symptomatologie inexplicée, notamment neurologique. Il n'y a pas à ce jour de programme actif de suivi à long terme lorsque l'enfant est asymptomatique. Dans le cas contraire, l'évaluation diagnostique du symptôme est organisée selon les bonnes pratiques cliniques et peut justifier un suivi prolongé. Les familles doivent être informées de l'importance de signaler un événement clinique significatif à leur médecin traitant et/ou au centre qui a suivi l'enfant dans les premiers mois de vie. Le praticien prenant en charge la mère peut aussi avoir un rôle de dépistage au long terme d'évènements cliniques significatifs chez l'enfant par le recueil d'informations auprès de la mère qu'il suit.

Aspects sociaux et réglementaires

Les nourrissons nés de mères séropositives bénéficient d'une prise en charge à 100 % à initier à la naissance, qui se poursuit jusqu'à l'âge de 2 ans.

En l'absence de risques infectieux pour les collectivités et dans le souci de préserver le secret médical, aucune information spécifique n'est donnée aux structures d'accueil des nourrissons (crèches, assistantes maternelles, haltes-garderies...). Le carnet de santé ne doit pas faire mention du traitement préventif de la TME reçu par l'enfant à la sortie de la maternité, ni de l'infection maternelle par le VIH. Jusqu'au diagnostic de non-contamination, la mention de contre-indication temporaire du BCG doit apparaître (au crayon) et doit être effacée après ce diagnostic.

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

La situation dans laquelle le père n'est pas informé de la séropositivité de la mère ni des objectifs de suivi du nouveau-né est parfois rencontrée. Cette situation justifie une approche spécifique au cas par cas, discutée au mieux en réunion multidisciplinaire. Le pédiatre au même titre que l'infectiologue de la mère doit s'employer à obtenir l'accord de celle-ci pour informer le père sur le suivi de l'enfant. Le

⁶ <http://www.centres-pharmacovigilance.net>

⁷ <http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/index.htm>

⁸ <http://ansm.sante.fr>

soutien médico-psycho-social de la mère sera particulièrement renforcé dans cette situation. Toutefois, la mère doit être avertie que le pédiatre ne peut cacher à un père disposant de l'autorité parentale les informations médicales concernant son enfant.

Accompagnement des nourrissons - Relations avec les parents

Le risque de transmettre le virus à son enfant génère angoisse et troubles dépressifs qui peuvent retentir sur la qualité des relations parents-enfants dans les mois qui suivent la naissance (98) Le premier entretien qui suit l'accouchement est fondamental. Le dialogue porte alors en général autant sur un travail de prévention dans la relation mère-enfant que sur la souffrance des parents à évoquer leur propre séropositivité. Il est aussi très important d'aborder la question des modes de transmission du virus : beaucoup de mères n'osent pas toucher ni embrasser leur enfant de peur de le contaminer alors que l'on sait que l'absence durable de contact physique avec un bébé est préjudiciable à son bien-être et à son développement psychomoteur et intellectuel.

Les objectifs de l'accompagnement psychologique sont de :

- repérer la détresse psychique des parents et surveiller la qualité des relations parents-enfant dans la période qui précède et qui suit l'annonce du diagnostic virologique de l'enfant : s'assurer de l'existence de liens d'attachement réciproques, que les besoins primaires sont satisfaits, que l'environnement est suffisamment sécurisant et stable, que les parents ont investi leur fonction parentale. Rassurer sur leur capacité à prendre soin de leur enfant et l'importance de l'adhésion à leur propre traitement ;
- être à l'écoute des difficultés psychologiques : une grande précarité, la séparation avec la famille d'origine, la crainte d'être victime d'exclusion, la difficulté de préserver leur intimité, fragilisent particulièrement les mères dans les mois qui suivent la naissance ;
- informer précocement les parents sur l'absence de transmission du virus par les gestes et attitudes de la vie quotidienne ; Il faut rappeler que l'allaitement maternel est proscrit, en permettant à la mère d'exprimer sa frustration de ne pas pouvoir donner le sein ;
- s'assurer que les parents comprennent les explications données et les modalités des traitements prescrits et peuvent s'exprimer en toute confidentialité. Cela peut justifier dans certains cas le recours à des interprètes indépendants voire à une médiation interculturelle ;
- s'enquérir des conditions de vie de la famille sur le plan social, en se faisant aider, si besoin, d'un service social et des structures associatives.

Le partage d'information sur le VIH en dehors de l'équipe hospitalière, auprès de professionnels du secteur, n'est pas toujours souhaité par les familles et ne peut se faire qu'avec leur accord.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
 Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

Tableau 3. Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né

Molécule	Formulation		Particularités	Dose /24 h	AMM
Zidovudine Rétrovir®	Sirop	10 mg/mL Dilution au 1/10 ^e du sirop chez le prématuré	Poids ≥ 1 000 gr	Per os : 2 mg/kg x 2 pendant 2 semaines puis 4 mg/kg x 2 pendant 2 semaines IV : 1,5 mg/kg x 2 pendant 2 semaines puis 3 mg/kg x 2 pendant 2 semaines	Naissance
	IV	200 mg/20 mL A diluer dans une solution isotonique glucosée	Poids < 1 000 gr	Per os : 0,5 mg/kg x 2 pendant 4 semaines IV : 0,3 mg/kg x 2 Dosage des concentrations plasmatiques chez le prématuré	
Lamivudine Epivir®	Sirop	10 mg/mL		2 mg/kg x 2	3 mois (FDA naissance)
Névirapine Viramune®	Sirop	10 mg/mL Dilution au 1/10 ^e du sirop chez le prématuré	Nouveau-né à terme à risque faible d'infection Dans le cadre d'une prophylaxie renforcée	Poids ≥ 2,5 kg. : 15 mg/jour Poids ≥2 et < 2,5 kg : 10 mg/jour Poids < 2 kg, : 2 mg/kg/jour Schéma continu : Poids ≥ 2,5 kg. : 15 mg/jour Poids ≥2 et < 2,5 kg : 10 mg/jour Poids < 2 kg, : 2 mg/kg/jour En une prise/j pendant 2 semaines Schéma en 3 prises (renforcement chez le prématuré à risque élevé d'entéropathie) : 2 mg/kg à H0, H48 et J6 La 2e et la 3e dose sont administrées si l'état digestif le permet	Pas de limite d'âge (FDA naissance)
Lopinavir /r Kaletra®	Suspension	80 mg/mL de lopinavir	Peu de données disponibles Contre-indiqué chez le prématuré Attention au risque de surdosage	Posologie notifiée en ml et mg/prise et non en mg/kg +++ Poids de 2 à 6 kg : 1 ml x 2 (soit 80 mg dose totale par prise) Dosage des concentrations plasmatiques à J3 et J15	2 ans (FDA 14 j)

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
 Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

Tableau 4. Suivi biologique des nourrissons de mères infectées par le VIH

EXAMENS	CORDON	J0-J3	M1	M3	M6	M12	M18 à 24
ARN-VIH et/ou ADN-VIH		X	X	X	X		
Sérologie VIH							X
NFS - Plaquettes		X	X	X	X	X	X
ASAT, ALAT		X	X	X	X	X	X
Lipase		X	X	X			X
Ionogramme		X	X	X			X
Urée, créatinine		X	X	X			X
Calcium, phosphore		X	X	X			X
Lactates			X	X	X*		X*
CPK - LDH			X	X	X*		X*
Bilirubine**	X						

* Si anomalies sous traitement ou symptômes cliniques

** Si traitement maternel par atazanavir et/ou raltégravir

Points forts

Désir d'enfant

- La question du désir d'enfant doit faire partie du suivi et doit être abordée avec toute femme ou homme vivant avec le VIH.
- L'information du partenaire d'une personne infectée par le VIH comporte deux aspects : le partage du secret concernant l'infection à VIH, qui est à encourager vivement, et les modalités possibles de la procréation.
- La diminution de la fertilité féminine avec l'âge, notamment après 35 ans et en cas d'infection par le VIH, incite à évaluer le pronostic de fertilité et à débiter la prise en charge précocement.
- Au sein d'un couple hétérosexuel stable, le risque de transmission du VIH lors de rapports sans préservatif est très faible (estimé à moins de 1/10 000) dans les conditions de charge virale plasmatique < 50 copies/mL au long cours (> 6 mois) sous traitement antirétroviral et en l'absence d'inflammation du tractus génital et d'IST.
- Chez un homme ayant une charge virale plasmatique < 50 copies/ml au long cours, l'excrétion virale dans le sperme est peu fréquente, même si elle reste possible de façon persistante ou intermittente. L'excrétion virale dans les voies vaginales de la femme traitée au long cours semble également peu fréquente.
- Dans ce contexte, la mise en route d'un traitement ARV répond à 3 objectifs : la santé à long terme de la PVVIH (AI), la prévention de la transmission dans le couple (AI) et, s'il s'agit d'une femme infectée, la réduction optimale du risque de TME (AI).
- L'assistance médicale à la procréation (AMP) lorsque l'homme, la femme ou les deux sont porteurs du VIH répond principalement aujourd'hui à l'objectif de traiter une éventuelle infertilité.

Dépistage

- La proposition d'un dépistage de l'infection VIH à toute femme enceinte est une obligation légale ; ce dépistage doit s'accompagner d'une information sur le VIH et ne peut être réalisé qu'en l'absence d'opposition de sa part.
- En cas de contamination pendant la grossesse, le risque de transmission mère-enfant est élevé.

Contraception et interruption volontaire de grossesse

- L'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux, implant, patchs et anneaux est potentiellement modifiée chez les femmes traitées par les ARV inducteurs et/ou inhibiteurs enzymatiques (IP, ritonavir, cobicistat et certains INNTI), ce qui nécessite de vérifier les interactions possibles au moment de leur prescription.
- Chez les couples motivés pour éviter tout risque de transmission sexuelle, le préservatif masculin représente un mode de contraception avec une bonne efficacité.
- Les dispositifs intra-utérins ont une tolérance et efficacité équivalentes chez les femmes vivant avec le VIH à celle observées en population générale.

Grossesse

- Chez une femme vivant avec le VIH, la grossesse est à risque et nécessite une prise en charge multidisciplinaire, en raison du virus et des traitements, souvent dans un contexte de précarité affective ou socio-économique.
- Le taux d'accouchements prématurés est élevé (15 %) chez les femmes prenant des multithérapies antirétrovirales.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

- Le risque de TME du VIH-1 est d'autant plus faible que la charge virale maternelle est basse pendant la grossesse et à l'accouchement et que la durée du traitement est longue, et ce indépendamment des ARV utilisés. Le taux de transmission est nul, avec un intervalle de confiance à 95 % de 0 à 0,1 %, lorsque la femme a pris un traitement dès avant la conception, puis pendant toute la grossesse et avec le maintien d'une charge virale à l'accouchement < 50 copies/ml.
- La césarienne programmée et la perfusion de zidovudine à l'accouchement sont des moyens de prévention de la TME dont l'efficacité est prouvée lorsque la femme enceinte n'a pas reçu d'ARV ou lorsque sa charge virale plasmatique est > 400 copies/mL en fin de grossesse.
- Le risque de malformations chez les enfants exposés aux ARV disposant d'un recul suffisant n'est pas augmenté de façon globale, cependant la prise d'efavirenz au premier trimestre est associée à une augmentation du risque de malformations du système nerveux et la prise de zidovudine à une augmentation d'incidence des communications interventriculaires cardiaques. Toutefois, il existe un manque de données concernant les INNTI récents (étravirine, rilpivirine) et les anti-intégrases ce d'autant qu'un signal récent d'anomalie de fermeture neural a été décrit avec le dolutégravir.
- Le risque pour l'enfant d'une exposition intra-utérine aux ARV est une préoccupation, y compris pour les molécules les plus largement prescrites. Une pharmacovigilance (telle qu'elle est réalisée dans la cohorte nationale EPF) est particulièrement recommandée pour les molécules récentes pour lesquelles il n'existe pas ou peu de données.

Enfant né d'une mère infectée par le VIH

- Le diagnostic précoce se fait par PCR ARN VIH-1 ou VIH-2 ou par PCR ADN VIH-1 ou VIH-2. L'absence de transmission mère-enfant peut être affirmée après deux examens PCR négatifs dont un au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant.
- Une sérologie vers 18-24 mois, à l'occasion d'un bilan permettant d'évaluer le développement de l'enfant à distance de l'exposition périnatale aux ARV, reste justifiée pour identifier les très rares cas de contamination postnatale.

Le groupe d'experts recommande :

Désir d'enfant

- de proposer aux PVVIH qui ont un projet de procréation une prise en charge préconceptionnelle afin de les informer sur les différentes modalités de conception et leurs risques respectifs, en fonction de leur conditions de fertilité et de leur histoire VIH ;
- d'évaluer les conditions d'une procréation naturelle selon 3 volets :
 - . virologique : traitement antirétroviral au long cours avec bonne observance et charge virale plasmatique <50 copies/ml depuis au moins 6 mois (AI) ;
 - . génital : absence d'infection, d'inflammation ou de lésion génitale chez l'homme et la femme (vérifiée au besoin par prélèvements microbiologiques et spermologiques) (BIII) ;
 - . fertilité de l'homme et de la femme : explorations à envisager en cas d'âge de la femme > 35 ans et/ou antécédents à risque d'infertilité (BIII).
- de débiter un traitement ARV, selon les recommandations hors cette situation de projet d'enfant (AI) ;
- de ne pas proposer de PrEP (Prophylaxie pré-exposition) sauf situations exceptionnelles ;
- d'orienter vers l'AMP les couples dont l'un-e ou les deux vivent avec le VIH en cas d'infertilité ;
- de traiter la co-infection par le virus de l'hépatite C chez les femmes avant de débiter une grossesse afin de ne pas exposer le fœtus au traitement ;
- de contrôler la sérologie VIH du ou de la partenaire non-infecté(e) tous les 6 mois et de façon plus rapprochée chez la femme en cas de grossesse (AIII).

Dépistage

- de proposer un test de dépistage VIH en début de grossesse, puis un contrôle de la sérologie à la consultation du 6e mois, voire à l'accouchement, aux femmes séronégatives qui sont exposées à un risque particulier de transmission (partenaire séropositif, ou de statut sérologique inconnu, multipartenariat) (AII) ;
- de proposer, à l'arrivée en travail, un test rapide de dépistage à toute femme dont le statut VIH n'est pas connu (de même que chez une femme ayant un partenaire séropositif) (AII) ;
- d'inciter et de proposer le test de dépistage aux futurs pères et aux partenaires sexuels des femmes enceintes (AII) ;
- de proposer systématiquement un test de dépistage chez toute femme consultant pour IVG (AII).

Contraception et interruption volontaire de grossesse

- de discuter avec la femme et si possible le couple de l'ensemble des options contraceptives en tenant compte de la santé sexuelle, des facteurs de risque, ainsi que des interactions médicamenteuses entre ARV et contraceptifs hormonaux (AII) ;
- de privilégier les dispositifs intra-utérins (DIU) en l'absence de contre-indication classique (BII) ;
- d'utiliser les œstroprogestatifs et progestatifs, en l'absence de contre-indication notamment vasculaire ou métabolique, chez les femmes qui prennent un traitement antirétroviral ne comportant pas d'inducteurs enzymatiques (BIII) ; en cas d'interaction médicamenteuse, de proposer soit une contraception non hormonale ou d'adopter un antirétroviral sans interaction avec les stéroïdes ;
- de doubler la posologie de la contraception d'urgence en cas de prise d'inducteurs enzymatiques ou d'orienter vers une pose de DIU en urgence (BII) ;

Grossesse

- d'utiliser, sauf cas particuliers, une trithérapie associant deux INTI et un IP associé au ritonavir (AII) ;
- de prescrire si possible (de première intention) : l'association abacavir + lamivudine en l'absence d'allèle HLA B5701 (AII), ou ténofovir + emtricitabine (AII), ou zidovudine + lamivudine (BI) ; un IP/r à base de darunavir (AII), ou en alternative atazanavir (BII) ou lopinavir (BII) ;
- chez une femme ne prenant pas encore un traitement ARV, de le débiter le plus précocement possible après le diagnostic, quel que soit le terme de la grossesse (AII) ;
- chez une femme prenant un traitement avant d'être enceinte, dans la mesure du possible, de privilégier les ARV recommandés ci-dessus en première intention, ou les alternatives chez la femme enceinte (Cf. tableau 2). L'efavirenz ne doit pas être prescrit avant 12 semaines d'aménorrhée (SA) (AII), ni le dolutégravir pour lequel un risque accru d'anomalies de fermeture du tube neural a été récemment décrit (AIII). Les ARV les plus récents (rilpivirine, etravirine, elvitégravir/cobicistat, dolutégravir), ne sont pas recommandés chez la femme enceinte faute de données pharmacologiques et/ou de problème ou d'incertitude concernant la tolérance ; ils ne doivent être prescrits que lorsque ce choix est nécessaire pour des raisons de tolérance chez la femme et/ou d'efficacité (AIII), en surveillant les concentrations plasmatiques si besoin ;
- chez une femme débutant tardivement le traitement (au 3e trimestre de grossesse), d'envisager selon la charge virale initiale et l'âge gestationnel un renforcement par l'ajout de raltégravir ou à défaut d'enfuvirtide (BII) ;
- de réaliser un suivi multidisciplinaire rapproché de grossesse à risque, avec notamment le dépistage du risque d'accouchement prématuré, une évaluation thérapeutique mensuelle (examen clinique, charge virale et bilan biologique de tolérance), ainsi qu'une séance d'hospitalisation de jour pendant la grossesse (voire plusieurs) si la situation sociale, obstétricale, l'observance, et les résultats immunovirologiques les justifient (BII) ;
- de prévoir le mode d'accouchement en fonction de la charge virale autour de 36 SA (AII) : voie basse lorsqu'elle est < 50 copies/ml ; césarienne programmée à 38-39 SA lorsqu'elle est > 400 copies/ml (AI) ; décision au cas par cas lorsqu'elle est entre 50 et 400 copies/ml, en envisageant un renforcement du traitement ARV et un contrôle rapproché (BIII). Une co-infection par le VHC ou le VHB n'est pas une indication de césarienne (BII) ;
- de ne pas prescrire de perfusion de zidovudine pendant le travail si la charge virale maternelle est < 50 copies/ml de façon stable et à 36 SA (BII) ; de prescrire une perfusion de zidovudine si la dernière charge virale disponible est > 50 copies/ml (BII) ou en cas de complication obstétricale, telle qu'un accouchement prématuré, une hémorragie ou une chorioamniotite pendant le travail (BIII) ;
- d'utiliser en cas de perfusion d'AZT la posologie de 1 mg/kg en dose de charge, puis de 0,5 mg/kg/h en dose d'entretien (soit un débit de perfusion diminué) de moitié par rapport à la posologie classique)(AII) ;
- en cas de rupture prématurée des membranes :
 - . à terme (après 34 SA), de ne pas attendre pour déclencher l'accouchement ou Césariser en cas de haut risque de TME (notamment dernière charge virale > 400 copies/ml) (BII) ;
 - . avant 34 SA, de fonder la décision multidisciplinaire sur l'âge gestationnel et le contrôle de la charge virale maternelle ; si la mère est traitée par ARV et surtout si sa charge virale est indétectable, il convient de privilégier la corticothérapie maturative sous antibioprophyllaxie et éviter une naissance très prématurée, sauf au moindre signe de chorioamniotite (BIII).
- de poursuivre le traitement antirétroviral après l'accouchement y compris si les CD4>500/mm³ pour le bénéfice à long terme de la femme (AI) et pour diminuer le risque de transmission sexuelle au sein du couple (AI) ;
- de maintenir la contre-indication de l'allaitement maternel en France (AI) ;
- d'informer les PVVIH enceintes ou en désir de grossesse qu'un pictogramme, exprimant un risque pour le fœtus, peut figurer sur le conditionnement de certains médicaments antirétroviraux. Cela ne doit pas les conduire à interrompre ou ne pas débiter leur traitement,

dans la mesure où la prescription est faite selon les recommandations des experts, en tenant compte des risques et des bénéfices.

Enfant né d'une mère infectée par le VIH

- *de proposer un traitement postnatal prophylactique par la névirapine pendant 2 semaines (sauf en cas de résistance présumée ou documentée du virus maternel aux INNTI) ou par la zidovudine pendant 4 semaines (AII) (AII) ;*
- *de renforcer le traitement postnatal dès la naissance, dans les cas suivants :*
 - . *mère n'ayant pas reçu de traitement durant la grossesse (AII) ;*
 - . *charge virale maternelle \geq 400 copies/ml à l'accouchement (AII) ;*
 - . *si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse (prise en charge tardive) (AII).*
- *d'utiliser, en cas de renforcement du traitement prophylactique, chez le nouveau-né à terme, l'association zidovudine + lamivudine pendant 4 semaines en combinaison avec la névirapine pendant 2 semaines (AII) ;*
- *d'utiliser, en cas de renforcement du traitement prophylactique, chez le nouveau-né prématuré, l'association zidovudine (à dose adaptée chez le nouveau-né \leq 1000 gr) + lamivudine pendant 4 semaines en combinaison avec la névirapine pendant 2 semaines (AII). En cas de voie orale impossible, de débiter par la zidovudine IV et la névirapine en 3 prises orales à H0, H48 et J6, si l'état digestif le permet (BIII) et de passer dès que possible à la zidovudine par voie orale pour un total de 4 semaines ;*
- *de ne pas utiliser le lopinavir/r chez le prématuré ;*
- *de n'utiliser le lopinavir/r chez le nouveau-né à terme que dans des circonstances exceptionnelles (nécessité de renforcement ou virus résistant à la névirapine) dans un centre expérimenté (BII) ;*
- *de ne pas prescrire systématiquement une prévention par le cotrimoxazole dans l'attente du diagnostic de l'infection à VIH (BIII) ;*
- *de mettre en place le calendrier vaccinal en vigueur sans retard, renforcé pour le vaccin anti-pneumococque conjugué (schéma 3+1), et, initialement sans le BCG qui doit être reporté après la confirmation de l'absence d'infection par le VIH (BIII) ;*
- *de mettre en place précocement un accompagnement psychologique destiné à rassurer les parents, dès les premiers jours de vie avec l'objectif principal qu'une bonne relation mère-enfant s'établisse en dépit du contexte angoissant de l'attente du diagnostic d'infection.*

Références

1. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S, et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PloS one*. 2013;8(2):e55747.
2. Bujan L, Daudin M, Matsuda T, Righi L, Thauvin L, Berges L, et al. Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes. *AIDS*. 2004;18(5):757-66.
3. Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, Delobelle A, Beaudoux C, Mascard L, et al. HIV-1 DNA levels in peripheral blood mononuclear cells and cannabis use are associated with intermittent HIV shedding in semen of men who have sex with men on successful antiretroviral regimens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(12):1763-70.
4. Duloust E, Leruez-Ville M, Guibert J, Fubini A, Jegou D, Launay O, et al. No detection of HIV 1-RNA in semen of men on efficient HAART in the past 4 years of a 2002-2009 survey. *AIDS*. 2010;24(10):1595-8.
5. Pasquier C, Andreutti C, Bertrand E, Bostan A, Bourlet T, Molina I, et al. Multicenter assessment of HIV-1 RNA quantitation in semen in the CREAThE network. *J Med Virol*. 2012;84(2):183-7.
6. Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, Lefebvre G, Caby F, Bonmarchand M, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. *Aids*. 2012;26(8):971-5.
7. Ferraretto X, Estellat C, Damond F, Longuet P, Epelboin S, Demailly P, et al. Timing of intermittent seminal HIV-1 RNA shedding in patients with undetectable plasma viral load under combination antiretroviral therapy. *PloS one*. 2014;9(3):e88922.
8. Cu-Uvin S, DeLong AK, Venkatesh KK, Hogan JW, Ingersoll J, Kurpewski J, et al. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *Aids*. 2010;24(16):2489-97.
9. Prazuck T, Chaillon A, Avettand-Fenoel V, Caplan AL, Sayang C, Guigon A, et al. HIV-DNA in the genital tract of women on long-term effective therapy is associated to residual viremia and previous AIDS-defining illnesses. *PloS one*. 2013;8(8):e69686.
10. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, Binder-Foucard F, Nisand I, Lang JM. [Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38(5):313-7.
11. Stora C, Epelboin S, Devouche E, Matheron S, Epelboin L, Yazbeck C, et al. Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: a case-control study. *Fertil Steril*. 2016.
12. Barnes A, Riche D, Mena L, Sison T, Barry L, Reddy R, et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014;102(2):424-34.
13. Leruez-Ville M, Thiounn N, Poirot C, Launay O, Sogni P, Grabar S, et al. Intracytoplasmic sperm injection with microscopically retrieved spermatozoa in azoospermic men infected with human immunodeficiency virus 1 or hepatitis C virus: the EP43 AZONECO ANRS study. *Fertil Steril*. 2013;99(3):713-7.
14. Bostan A, Vannin AS, Emiliani S, Debaisieux L, Liesnard C, Englert Y. Development and evaluation of single sperm washing for risk reduction in artificial reproductive technology (ART) for extreme oligospermic HIV positive patients. *Current HIV research*. 2008;6(5):461-5.
15. Bujan L, Daudin M, Moinard N, Plante P, Parinaud J, Pasquier C. Azoospermic HIV-1 infected patients wishing to have children: proposed strategy to reduce HIV-1 transmission risk during sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection: Case Report. *Human reproduction*. 2007;22(9):2377-81.
16. Nicopoullou JD, Frodsham LC, Ramsay JW, Almeida PA, Rozis G, Gilling-Smith C. Synchronous sperm retrieval and sperm washing in an intracytoplasmic sperm injection cycle in an azoospermic man who was positive for human immunodeficiency virus. *Fertil Steril*. 2004;81(3):670-4.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

17. Mabileau G, Schwarzing M, Flores J, Patrat C, Luton D, Epelboin S, et al. HIV-serodiscordant couples desiring a child: 'treatment as prevention,' preexposure prophylaxis, or medically assisted procreation? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):341 e1-12.
18. Maraux B, Hamelin C, Bajos N, Dray-Spira R, Spire B, Lert F. Women living with HIV still lack highly effective contraception: results from the ANRS VESPA2 study, France, 2011. *Contraception.* 2015;92(2):160-9.
19. Nanda K, Stuart GS, Robinson J, Gray AL, Tepper NK, Gaffield ME. Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. *AIDS.* 2017;31(7):917-52.
20. Pyra M, Heffron R, Mugo NR, Nanda K, Thomas KK, Celum C, et al. Effectiveness of hormonal contraception in HIV-infected women using antiretroviral therapy. *AIDS.* 2015;29(17):2353-9.
21. Patel RC, Onono M, Gandhi M, Blat C, Hagey J, Shade SB, et al. Pregnancy rates in HIV-positive women using contraceptives and efavirenz-based or nevirapine-based antiretroviral therapy in Kenya: a retrospective cohort study. *The Lancet HIV.* 2015;2(11):e474-e82.
22. Stringer Em Fau - Kaseba C, Kaseba C Fau - Levy J, Levy J Fau - Sinkala M, Sinkala M Fau - Goldenberg RL, Goldenberg RI Fau - Chi BH, Chi Bh Fau - Matongo I, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. (1097-6868 (Electronic)).
23. Frange P, Chaix ML, Veber F, Blanche S. Missed opportunities for HIV testing in pregnant women and children living in France. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(2):e60-2.
24. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015;61(11):1715-25.
25. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS.* 2008;22(2):289-99.
26. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2010;50(4):585-96.
27. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2012;54(9):1348-60.
28. Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Tubiana R, Teglas JP, Faye A, et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. *AIDS.* 2009;23(10):1235-43.
29. Sofeu CL, Warszawski J, Ateba Ndongo F, Penda IC, Tetang Ndiang S, Guemkam G, et al. Low birth weight in perinatally HIV-exposed uninfected infants: observations in urban settings in Cameroon. *PLoS one.* 2014;9(4):e93554.
30. Sibiude J WJ, Tubiana R, Le Chenadec J, Meier F, Galiba E, Faye A, Blanche S, Mandelbrot L. High Risk of Liver Enzyme Elevation in Pregnant Women Receiving Protease Inhibitors. CROI; February 22–25, 2016; Boston, MA, USA2016.
31. Heidari S, Mofenson L, Cotton MF, Marlink R, Cahn P, Katabira E. Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV: a review of potential effects on HIV-exposed but uninfected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(4):290-6.
32. Blanche S WJ. Tolerance des antiretroviraux Durant la grossesse. *Med Sci (Paris).* 2013;Apr;29(4):383-8.
33. Else LJ, Taylor S, Back DJ, Khoo SH. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the fetal compartment (placenta and amniotic fluid). *Antivir Ther.* 2011;16(8):1139-47.
34. Rimawi BH, Johnson E, Rajakumar A, Tao S, Jiang Y, Gillespie S, et al. Pharmacokinetics and Placental Transfer of Elvitegravir, Dolutegravir, and Other Antiretrovirals during Pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(6).

35. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Chenadec JL, Bouallag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study. *PIOS Med.* 2014;11(4).
36. Sibiude J, Le Chenadec J, Bonnet D, Tubiana R, Faye A, Dollfus C, et al. In Utero Exposure to Zidovudine and Heart Anomalies in the ANRS French Perinatal Cohort and the Nested PRIMEVA Randomized Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015;61(2):270-80.
37. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, Hazra R, Van Dyke RB, Rich K, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA pediatrics.* 2015;169(1):48-55.
38. Mulligan N BB, Capparelli E, Stek A, et al. Dolutegravir Pharmacokinetics in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *CROI; Boston, MA, USA2016.*
39. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet.* 1999;354(9184):1084-9.
40. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015.
41. Nacheha JB, Uthman OA, Mofenson LM, Anderson JR, Kanters S, Renaud F, et al. Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate-Based Antiretroviral Therapy Regimens in Pregnancy for HIV-Infected Women and Their Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017.
42. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *Aids.* 2017;31(2):213-32.
43. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, Le Chenadec J, Benhammou V, Czernichow P, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA.* 2011;306(1):70-8.
44. Fowler MG, Mofenson LM, Taha TE. Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *The New England journal of medicine.* 2017;376(7):699-700.
45. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, et al. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med.* 2012;9(5):e1001217.
46. Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B, Rich KC, Cheng I, Orav EJ, et al. Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers: NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children cohort study). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):76-85.
47. Andre-Schmutz I, Dal-Cortivo L, Six E, Kaltenbach S, Cocchiarella F, Le Chenadec J, et al. Genotoxic signature in cord blood cells of newborns exposed in utero to a Zidovudine-based antiretroviral combination. *J Infect Dis.* 2013;208(2):235-43.
48. Vivanti A, Soheili TS, Cucchini W, Luce S, Mandelbrot L, Lechenadec J, et al. Comparing genotoxic signatures in cord blood cells from neonates exposed in utero to zidovudine or tenofovir. *Aids.* 2015;29(11):1319-24.
49. Olivero OA, Torres LR, Gorjifard S, Momot D, Marrogi E, Divi RL, et al. Perinatal Exposure of Patas Monkeys to Antiretroviral Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors Induces Genotoxicity Persistent for up to 3 Years of Age. *J Infect Dis.* 2013.
50. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S, Doz F, Andre N, Lacour B, et al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS.* 2008;22(16):2165-77.
51. Hleyhel M, Goujon S, Delteil C, Vasiljevic A, Luzzi S, Stephan JL, et al. Risk of cancer in children exposed to didanosine in utero. *AIDS.* 2016.
52. Gliga SS, Clavel CO, Alix AF, Dommergues M, Quetin F, Marcelin AG, et al. Dual therapy with lamivudine + protease inhibitor during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(5):e159-63.
53. Khoo S, Peytavin G, Burger D, Hill A, Brown K, Moecklinghoff C, et al. Pharmacokinetics and Safety of Darunavir/Ritonavir in HIV-Infected Pregnant Women. *AIDS reviews.* 2017;19(1):16-23.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

54. Courbon E, Matheron, S, Mandelbrot, L, Tubiana, R, Marcelin, A-G, Faucher, P, Descamps, D, Peytavin, G. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic of Darunavir/ritonavir-containing Regimen in Pregnant HIV+ Women. CROI; Seattle, WA, USA2012.
55. Committee opinion no: 635: Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1544-7.
56. Azria E, Moutafoff C, Schmitz T, Le Meaux JP, Krivine A, Pannier E, et al. Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving a lopinavir/ritonavir-containing regimen. *Antivir Ther.* 2009;14(3):423-32.
57. Perry M, Taylor GP, Sabin CA, Conway K, Flanagan S, Dwyer E, et al. Lopinavir and atazanavir in pregnancy: comparable infant outcomes, virological efficacies and preterm delivery rates. *HIV Med.* 2015.
58. Samuel M, Bradshaw D, Perry M, Chan SY, Dhairyawan R, Byrne L, et al. Antenatal atazanavir: a retrospective analysis of pregnancies exposed to atazanavir. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2014;2014:961375.
59. Campbell TB, Smeaton LM, Kumarasamy N, Flanagan T, Klingman KL, Firnhaber C, et al. Efficacy and safety of three antiretroviral regimens for initial treatment of HIV-1: a randomized clinical trial in diverse multinational settings. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001290.
60. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. World Health Organization 2013 [Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines> 2013/download/en.
61. Maliakkal A, Walmsley S, Tseng A. Critical Review: Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72(2):153-61.
62. Clavel-Osorio C, Cazassus F, Stegmann S, Huc-Anais P, Lecam D, Peytavin G. One-month transplacental pharmacokinetics of raltegravir in a premature newborn after short-course treatment of the HIV-1-infected mother. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6393-4.
63. Boucoiran I, Tulloch K, Pick N, Kakkar F, van Schalkwyk J, Money D, et al. A case series of third-trimester raltegravir initiation: Impact on maternal HIV-1 viral load and obstetrical outcomes. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale / AMMI Canada.* 2015;26(3):145-50.
64. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Wezsacker K, Haberl AE, et al. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015;61(5):809-16.
65. Colbers A, Molto J, Ivanovic J, Kabeya K, Hawkins D, Gingelmaier A, et al. Pharmacokinetics of total and unbound darunavir in HIV-1-infected pregnant women. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2015;70(2):534-42.
66. Fauchet F, Treluyer JM, Illamola SM, Pressiat C, Lui G, Valade E, et al. Population approach to analyze the pharmacokinetics of free and total lopinavir in HIV-infected pregnant women and consequences for dose adjustment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(9):5727-35.
67. Else LJ, Douglas M, Dickinson L, Back DJ, Khoo SH, Taylor GP. Improved oral bioavailability of lopinavir in melt-extruded tablet formulation reduces impact of third trimester on lopinavir plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):816-24.
68. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, Botes M, Osiyemi O, Vandeloise E, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med.* 2011;12(9):570-9.
69. Eley T, Bertz R, Hardy H, Burger D. Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review. *Antivir Ther.* 2013;18(3):361-75.
70. Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, Kreitchmann R, et al. Pharmacokinetics of Once versus Twice Daily Darunavir In Pregnant HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015.
71. Zorrilla CD, Wright R, Osiyemi OO, Yasin S, Baugh B, Brown K, et al. Total and unbound darunavir pharmacokinetics in pregnant women infected with HIV-1: results of a study of darunavir/ritonavir 600/100 mg administered twice daily. *HIV Med.* 2014;15(1):50-6.
72. Benaboud S, Hirt D, Launay O, Pannier E, Firtion G, Rey E, et al. Pregnancy-related effects on tenofovir pharmacokinetics: a population study with 186 women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):857-62.

73. Schalkwijk S, Colbers A, Konopnicki D, Gingelmaier A, Lambert J, van der Ende M, Moltó J, Burger D; PANNA Network . Lowered rilpivirine exposure during third trimester of pregnancy in HIV-1-positive women. *Clin Infect Dis*. 2017 Jun 8 [Epub ahead of print]
74. Lewis JM, Railton E, Riordan A, Khoo S, Chaponda M. Early experience of dolutegravir pharmacokinetics in pregnancy: high maternal levels and significant foetal exposure with twice-daily dosing. *Aids*. 2016;30(8):1313-5.
75. Best BM CE, Stek A, Acosta EP, Smith E, Chakhtoura N, Wang J, Hernandez A, Mirochnick M Elvitegravir/Cobicistat Pharmacokinetics in Pregnancy and Postpartum . Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017; Seattle, Washington, USA2017.
76. Tubiana R, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Delmas S, Rouzioux C, Hirt D, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a nucleoside analogue-sparing strategy to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: the ANRS 135 PRIMEVA phase 2/3 randomized trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(6):891-902.
77. Snijdewind IJ, Smit C, Schutten M, Nellen FJ, Kroon FP, Reiss P, et al. Low mother-to-child-transmission rate of Hepatitis C virus in cART treated HIV-1 infected mothers. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2015;68:11-5.
78. Gueudin M, Lemee V, Ferre V, Beby-Defaux A, Pathe JP, Guist'hau O, et al. Virologic diagnosis and follow-up of children born to mothers infected by HIV-1 group O. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(1):639-41.
79. Roques P, Robertson DL, Souquiere S, Apetrei C, Nerrienet E, Barre-Sinoussi F, et al. Phylogenetic characteristics of three new HIV-1 N strains and implications for the origin of group N. *AIDS*. 2004;18(10):1371-81.
80. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(7):833-43.
81. Taron-Brocard C, Le Chenadec J, Faye A, Dollfus C, Goetghebuer T, Gajdos V, et al. Increased Risk of Serious Bacterial Infections Due to Maternal Immunosuppression in HIV-Exposed Uninfected Infants in a European Country. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(9):1332-45.
82. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(3):333-7.
83. Fauchet F, Treluyer JM, Valade E, Benaboud S, Pannier E, Firtion G, et al. Maternal and fetal zidovudine pharmacokinetics during pregnancy and labour: too high dose infused at labour? *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(6):1387-96.
84. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(6):903-14.
85. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):335 e1- e12.
86. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS*. 2014;28(7):1049-57.
87. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(6):482 e1-5.
88. Peters H, Byrne L, De Ruiter A, Francis K, Harding K, Taylor GP, et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2015.
89. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):160 e1-9.

90. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *The New England journal of medicine.* 2012;366(25):2368-79.

91. Hudgens MG, Taha TE, Omer SB, Jamieson DJ, Lee H, Mofenson LM, et al. Pooled individual data analysis of 5 randomized trials of infant nevirapine prophylaxis to prevent breast-milk HIV-1 transmission. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2013;56(1):131-9.

92. Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Moodley D, Manji K, et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9812):221-8.

93. Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebuer T, Judd A, et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS.* 2013;27(6):991-1000.

94. Van de Perre P, Kankasa C, Nagot N, Meda N, Tumwine JK, Coutoudis A, et al. Pre-exposure prophylaxis for infants exposed to HIV through breast feeding. *Bmj.* 2017;356:j1053.

95. Epalza C, Goetghebuer T, Hainaut M, Prayez F, Barlow P, Dediste A, et al. High incidence of invasive group B streptococcal infections in HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics.* 2010;126(3):e631-8.

96. Landreau-Mascaro A, Barret B, Mayaux MJ, Tardieu M, Blanche S. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet.* 2002;359(9306):583-4.

97. Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C, Ball W, Barret B, Pautard B, et al. Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(4):695-701.

98. Trocme N, Courcoux MF, Tabone MD, Leverger G, Dollfus C. [Impact of maternal HIV status on family constructions and the infant's relational environment during the perinatal period]. *Arch Pediatr.* 2013;20(1):1-8.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

• Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

- I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.
- II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
- III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **mai 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>