

Faculté de Médecine de Limoges

Année 1997



Thèse N° 132
1/1

VIH et GROSSESSE :
Prévention de la Transmission Materno-Foetale



THESE
Pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 24 juin 1997

PAR

Christelle RINEAU née le 8 mai 1970 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

M le Professeur P. WEINBRECK.....Président
M le Professeur J.M. BONNETBLANC.....Juge
M le Professeur W. De LUMLEY.....Juge
M le Professeur J.L. TABASTE.....Juge
Mme le Docteur J. ALAIN.....Membre invité

Faculté de Médecine de Limoges

Année 1997

Thèse N° 32

VIH et GROSSESSE :
Prévention de la Transmission Materno-Foetale



THESE
Pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 24 juin 1997

PAR

Christelle RINEAU née le 8 mai 1970 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

M le Professeur P. WEINBRECK.....Président
M le Professeur J.M. BONNETBLANC.....Juge
M le Professeur W. De LUMLEY.....Juge
M le Professeur J.L. TABASTE.....Juge
Mme le Docteur J. ALAIN.....Membre invité

VIH et GROSSESSE :
Prévention de la Transmission Materno-Foetale

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES

LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A notre Président et Directeur de Thèse,

*Monsieur le Professeur P. WEINBRECK
Professeur des Universités de Maladies Infectieuses
Chef de Service*

Pour avoir bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de ce Jury de Thèse en dépit de vos multiples occupations, nous vous adressons nos très sincères remerciements et notre respectueuse gratitude.

Vous êtes à l'origine de notre étude.

A nos Juges,

*Monsieur le Professeur J.L. TABASTE,
Professeur des Universités de Gynécologie Obstétrique,
Chef de Service de Gynécologie Obstétrique II*

Vous nous faites l'honneur de siéger dans notre Jury.

Nous vous remercions pour la disponibilité dont vous avez fait preuve en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de mes remerciements les plus sincères.

*Monsieur le Professeur W. De LUMLEY,
Professeur des Universités de Pédiatrie,
Chef de Service de Pédiatrie I*

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de le juger.

Veillez trouver ici l'assurance de notre entière reconnaissance et de notre profond respect.

*Monsieur le Professeur J.M. BONNETBLANC
Professeur des Universités de Dermatologie,
Chef de Service*

*Avec gentillesse et spontanéité, vous avez accepté de faire partie de notre
Jury.*

Veillez trouver ici, l'assurance de notre sincère reconnaissance.

*Madame le Docteur J. ALAIN,
Docteur en médecine,
Pédiatre,*

Nous savons que ce travail vous tient particulièrement à coeur.

*Qu'il nous soit permis ici de vous remercier et de vous exprimer notre
respectueuse considération.*

Nous tenons à remercier :

*Monsieur J.P. ROGEZ
Praticien Hospitalier*

*Madame S. RANGER-ROGEZ
Praticien Hospitalier*

Pour leur accueil, leurs précieux conseils et leur disponibilité

Nous tenons à remercier :

*Monsieur le Docteur MARSAUDON
Chef de Service de Maladies Infectieuses
CHR de Châteauroux*

*Monsieur le Docteur TEKAYA
Chef de Service de Gynécologie Obstétrique
CHR de Châteauroux*

*Pour leur accueil et pour nous avoir permis et facilité l'accès aux
dossiers médicaux.*

Nous tenons à remercier :

Mesdames et Messieurs les Docteurs :

- Serge DUPRAT*
- Dominique DEVESA-MANSOUR*
- Mustapha LAYADI*
- Christine MANCIET*
- Sandrine MAGENDIE*

Pour leurs précieux concours et leurs amicaux conseils

A mes Parents,

Pour leur amour et leur soutien

A mes soeurs, à Marine,

Avec toute mon affection

A ma Belle-mère,

Avec toute ma reconnaissance

A Agnès,

Encore merci pour ta disponibilité

A mes Amis,

Avec toute mon estime

A Jorge,

*Toujours présent dans les bons et les mauvais moments, et pour
toujours dans mon coeur*

A Théo,

Mon petit amour qui deviendra grand

PLAN

Introduction :

A - Epidémiologie

B - Taux de transmission materno-foetale du VIH-1

C - Modalités de transmission materno-foetale du VIH-1

1 - Moment de la transmission materno-foetale du VIH-1

2 - Mode de transmission materno-foetale du VIH-1

D - Facteurs de risque de la transmission materno-foetale du VIH-1

1 - Facteurs de risques maternels

2 - Facteurs de risques viraux

3 - Facteurs de risques foetaux

4 - Facteurs de risques obstétricaux

a - Prématurité

b - L'ordre de naissance des Jumeaux

c - La rupture prématurée des membranes

d - Evènements obstétricaux per-partum

e - Maladies sexuellement transmissibles et chorioamniotite

E - Conclusion

Première partie : Etude Personnelle et discussion

I - OBJECTIFS

II - MATERIEL ET METHODE

A - Etude Maternelle

1 - Paramètres généraux

a - âge

b - origine

c - Mode de contamination

d - La parité

e - Découverte de la séropositivité à VIH-1 par rapport à la grossesse

f - Statut sérologique

g - Statuts cliniques et biologique maternels en début de grossesse

- h - Affections gynécologiques au cours de la grossesse*
- i - Utilisation de drogue injectable ou consommation de tabac pendant la grossesse*
- j - Terme de la grossesse lors de l'accouchement*
- k - Statuts cliniques et biologiques maternels en fin de grossesse*

2 - Paramètres médicaux

- a - Traitement anti rétroviral reçu pendant la grossesse*
- b - Traitement antibiophylactique reçu pendant la grossesse*

3 - Paramètres obstétricaux

- a - Evènements obstétricaux*
- b - Mode d'accouchement*

B - Etude des nouveau-nés

- 1 - Modalités d'allaitement**
- 2 - Traitement anti-rétroviral**
- 3 - Enfants contaminés par le VIH-1**
 - a - Année de naissance*
 - b - Caractéristiques à la naissance*
 - c - Facteurs de risques de contamination*
 - d - Mode évolutif de la maladie à VIH-1*

III - DISCUSSION

IV - CONCLUSION

Deuxième partie : Prévention de la transmission materno-foetale du VIH-1 à partir de données bibliographiques

A - PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE DU VIH-1 : PRISE EN CHARGE MATERNELLE

- 1 - Stratégies médicales**
 - a - Traitement par antirétroviraux*
 - b - Immunothérapie*
- 2 - Stratégies obstétricales**

B - PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE DU VIH-1 : PRISE EN CHARGE DE L'ENFANT NE DE MERE SEROPOSITIVE POUR LE VIH-1

- 1 - Les soins de l'enfant à la naissance**
- 2 - Traitement anti-rétroviral**
- 3 - Mode d'allaitement du nouveau-né**

C - CONCLUSION

Troisième partie : Conduite pratique face à une femme enceinte séropositive pour le VIH-1

A - PRISE EN CHARGE INITIALE D'UNE FEMME ENCEINTE SEROPOSITIVE POUR LE VIH-1

- 1 - *Annnonce d'une séropositivité pour le VIH-1*
- 2 - *Entretien avec la femme enceinte séropositive pour le VIH-1*
- 3 - *Mise au point sur la maladie à VIH-1 de la femme enceinte*
 - a - Bilan clinique*
 - b - Bilan biologique*
- 4 - *Décision de l'issue de la grossesse*

B - PRISE EN CHARGE ET SUIVI D'UNE FEMME ENCEINTE SEROPOSITIVE POUR LE VIH-1

- 1 - *Prise en charge et suivi médical*
 - a - Suivi clinique et biologique*
 - b - Prophylaxie des maladies opportunistes*
 - c - Traitement anti-rétroviraux et grossesse*
- 2 - *Prise en charge gynéco-obstétricale*
 - a - Suivi obstétrical*
 - b - Suivi gynécologique*
 - c - Accouchement de la femme séropositive pour le VIH-1*

C - SUIVI A LONG TERME DE LA FEMME SEROPOSITIVE POUR LE VIH - ET SON ENFANT

Conclusion

Bibliographie

INTRODUCTION

A - EPIDEMIOLOGIE

La progression mondiale actuelle de l'épidémie liée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) tient essentiellement à la transmission hétérosexuelle responsable de plus de 80 % des nouvelles infections.

Cette évolution explique que l'infection des femmes par le VIH et donc la transmission materno-foetale continuent de progresser.

Actuellement, le nombre d'enfants contaminés est estimé à plus de 1 000 000 et l'infection au VIH, chez le nourrisson, est presque exclusivement liée à une transmission materno-foetale.

En France, on estime que 30 à 40 000 femmes en âge de procréer sont contaminées par le VIH, et il y a environ 2 000 grossesses par an, dont la moitié aboutissent à des naissances. Ainsi, une centaine d'enfants infectés naissent annuellement.

Par ailleurs, 94 % des patientes connaissent leur séropositivité avant d'être enceintes, 90 % d'entre elles sont asymptomatiques au début de leur grossesse. Enfin, 40 % de ces femmes sont issues de minorités ethniques.

La séroprévalence de l'infection à VIH-1, chez les femmes enceintes, est connue pour les régions Ile de France et PACA (Provence, Alpes, Côte d'Azur) grâce aux enquêtes anonymes Prevagest dont les résultats de 1994 estiment à 3,4 pour 1000 le taux global de séroprévalence VIH-1 pour les femmes terminant une grossesse (2).

Le Réseau Sentinelles de Maternité donne les résultats suivants pour 1993 :

6,2 pour 1000 à Paris,

5,4 pour 1000 en région PACA

enfin, 1,1 pour 1000 dans le reste de la France (3)

En Afrique et en Asie, l'infection à VIH-1 chez la femme enceinte, représente un véritable problème de santé publique puisque la séroprévalence atteint 10 à 30 % dans les maternités de certaines grandes villes, en particulier, en Afrique Sub Saharienne.

B - TAUX DE TRANSMISSION MATERNO-FOETALE DU VIH-1

La transmission du virus VIH-1 à l'enfant reste le problème le plus préoccupant en cas de grossesse chez une femme séropositive.

Le taux de contamination foetale est d'environ 20 % en France. Ce chiffre se maintient de façon remarquablement stable depuis près de 7 ans, au sein de la Cohorte Pédiatrique Française : soit un enfant contaminé sur cinq, né de femme séropositive (52).

On commence à observer une diminution de ce taux.

Les études africaines font état de chiffres plus élevés : entre 30 et 50 % de risques de transmission verticale du VIH-1 (14 et 44).

Dans ces études, il faut faire la part du risque lié à l'allaitement maternel qui est constamment déconseillé dans les pays développés.

En Afrique Sub Saharienne, plus de 500 000 enfants sont infectés par le VIH-1.

Quant au VIH-2, dont la plus forte prévalence se situe en Afrique de l'Ouest, la transmission est possible, mais, paraît exceptionnelle, de l'ordre de 1 % (10). Ceci paraît relativement cohérent avec l'ensemble des connaissances physiopathologiques du VIH-2 montrant un pouvoir pathogène nettement plus faible que le VIH-1.

C- MODALITES DE TRANSMISSION MATERNO-FOETALE DU VIH-1

1- Moment de la transmission materno-foetale du VIH-1

On estime que la transmission verticale du VIH-1 s'effectue dans le dernier trimestre, in utéro pour 1/3 des enfants infectés et le jour de l'accouchement pour les 2/3 (63, 64, 65).

Plusieurs arguments plaident en faveur d'une contamination tardive à la fin de la grossesse :

D'abord, l'allure bimodale de la maladie chez l'enfant : 1/3 d'entre eux étant rapidement malades, les 2 autres 1/3 n'ayant des signes cliniques qu'après 6 mois de vie, comme on le constatait chez ceux qui étaient transfusés à la naissance.

De plus, l'incapacité de détecter le virus à la naissance par des techniques virologiques très sensibles chez des enfants qui se révéleront en définitif infectés, suggère une infection tardive.

Dans 32 à 48 % des cas seulement, culture virale et PCR sont positives à la naissance, dans les autres cas, elles ne deviennent positives qu'1 à 3 mois plus tard (6).

2 - Mode de transmission materno-foetale du VIH-1

On conçoit d'emblée que le mécanisme de la transmission virale diffère selon le moment où le virus est transmis. Par ailleurs, les mécanismes exacts de la transmission sont encore mal connus.

* In utéro, 2 mécanismes de contamination sont à évoquer :

- par passage transplacentaire du VIH-1 : la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant est réalisée lors des échanges sanguins materno-foetaux étant de plus en plus importants en fin de grossesse et plus particulièrement pendant le travail et au moment de la délivrance, favorisant le transfert de cellules infectées ou de particules virales libres.

- par voie ascendante à point de départ cervical.

* Pendant l'accouchement, 2 mécanismes de contamination sont aussi évoqués :

- par passage transplacentaire du VIH-1, puisque les échanges sanguins materno-foetaux se poursuivent jusqu'à la section du cordon ombilical.

- lors du passage dans la filière génitale, par exposition directe du nouveau-né au sang et aux sécrétions génitales maternelles contenant des cellules infectées par le VIH-1 ainsi que des particules virales libres (33). Dans ce cas, on incrimine la possible contamination de l'enfant par déglutition de celles-ci et/ou par voie muqueuse, conjonctivale, voire cutanée par l'intermédiaire de micro-lésions.

En effet, GOEDERT (29) qui s'est penché sur la transmission materno-foetale à partir de grossesses gémellaires a donné les résultats suivants :

☞ L'infection touche plus souvent le 1er jumeau, l'accouchement étant réalisé par voie haute ou par voie basse, suggérant une possible infection par voie ascendante.

☞ Le 1er jumeau est moins souvent atteint lorsque l'accouchement est fait par césarienne et donc moins exposé aux sécrétions cervico-vaginales et au sang maternel.

* En période postnatale, c'est uniquement par l'allaitement et donc par voie digestive que l'enfant risque de s'infecter.

Ce mode de contamination a également été prouvé par mise en évidence du virus VIH-1 dans le lait et le colostrum par culture et par Polymerase Chain Reaction (PCR).

Le risque surajouté par l'allaitement maternel est estimé à 14 % pour les femmes dont l'infection à VIH-1 existait avant la grossesse et s'élève à 29 % si la séroconversion se fait pendant l'allaitement (22).

Il est possible que le risque ne soit pas le même pendant toute la période de l'allaitement : il serait plus élevé au début, du fait d'une charge virale élevée dans le colostrum, et éventuellement d'une plus faible activité inhibitrice de la liaison gp120-CD4+ par un glycosaminoglycane, en concentration plus importante dans le lait mature (56).

Par ailleurs, certains auteurs suggèrent que le risque de contamination postnatale est d'autant plus élevé que l'allaitement dure (74). Une Etude Européenne Collaborative semble réfuter cette hypothèse (23).

D - FACTEURS DE RISQUE DE LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE DU VIH-1

1 - Facteurs de risques maternels

Le mode de contamination de la mère par le VIH-1, son origine géographique, l'utilisation de drogues injectables (héroïne, cocaïne...) pendant la grossesse ne semblent pas influencer le risque de transmission verticale.

Les facteurs considérés comme associés à un risque accru de contamination de l'enfant comprennent l'existence de signes cliniques maternels, d'un déficit immunitaire marqué, enfin d'une charge virale élevée.

D'autres facteurs sont évoqués mais pas encore démontrés (tableau n°1)

En effet, parmi les enfants infectés par le VIH-1, BLANCHE S. (4) montre que la gravité de la maladie infantile est directement proportionnelle à la gravité de la maladie maternelle au moment de l'accouchement. De plus, le risque de mort infantile est d'autant plus élevé que le taux maternel de $CD4^+/mm^3$ est bas et que l'antigénémie P24 est positive.

De même, MAYAUX (52) a suivi pendant 7 ans des enfants nés de mère séropositives. Il montre que le risque de transmission périnatale du VIH-1 augmente avec un état clinique avancé de la mère, puisqu'un SIDA avéré (stade IV) s'accompagne d'un risque à 50 % avec une antigénémie P24 positive associée à un risque de 35 % ; enfin, ce risque augmente graduellement et inversement au nombre absolu des $CD4^+$ lors de l'accouchement :

43 % quand le $CD4^+ < 200/mm^3$

15 % quand le $CD4^+ > 600/mm^3$

Par ailleurs, un taux de $CD8^+$ élevé (au moins $1800/mm^3$) s'associe aussi à un risque plus important de transmission verticale du VIH-1 (67).

La relation entre l'état clinique maternel et la transmission fait intervenir en premier lieu la charge virale plasmatique. Cette dernière quantifiée par méthode PCR (Polymerase Chain Reaction), l'ARN VIH-1 plasmatique et, est actuellement la meilleure approche pour évaluer la propagation du VIH-1 dans l'organisme.

<p><u>Facteurs maternels :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mère symptomatique (groupe C du CDC, Sida) - Taux de lymphocytes CD4+ < 200 - Antigénémie p 24 positive - Charge Virale élevée - Absence d'anticorps neutralisants - Primo-infection maternelle, en cours de grossesse - Age maternel avancé - Précédent(s) enfant(s) infecté(s) - Déficit en Vitamine A - Consommation du tabac pendant la grossesse 	<p>Confirmé Confirmé Confirmé Confirmé à confirmer à confirmer à confirmer à confirmer à confirmer à confirmer</p>
<p><u>Facteurs viraux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus HIV-1 (contre HIV-2) - Souche virale 	<p>Confirmé probable</p>
<p><u>Facteurs foetaux/néonataux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse immune - groupe HLA - Foetopathie virale ou parasitaire 	<p>Suspecté Probable</p>
<p><u>Facteurs obstétricaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Accouchement prématuré - Ordre de naissance (jumeaux) - Infection bactérienne, chorioamniotite - Rupture prématurée des membranes - Voie vaginale contre césarienne 	<p>démontré démontré à confirmer à confirmer essai en cours</p>
<p><u>Cofacteurs et infections associées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladies sexuellement transmissibles - CMV, hépatite etc... 	<p>à confirmer à confirmer</p>
<p><u>Allaitement maternel</u></p>	<p>démontré</p>

Tableau n°1 : *Facteurs de risque de Transmission materno-foetale du VIH-1 : état actuel*

Sa valeur prédictive paraît sensiblement supérieure à celle du taux des CD4/mm³.

Cependant, il n'est pas possible de définir une valeur seuil au-dessous de laquelle le risque de transmission du VIH-1 à l'enfant serait nul.

Ce dernier serait d'autant plus important que le taux d'ARN HIV-1 plasmatique s'éloignerait de 50 000/mm³ (72).

Actuellement, la mesure de la charge virale entre, en pratique clinique, comme élément pronostic dans l'appréciation du risque de contamination du nouveau né.

- Concernant les autres facteurs de risque maternels, cités ci-après, on les suspecte fortement d'augmenter les risques de transmission virale à l'enfant, cependant, ils restent encore à confirmer.

☞ la primo-infection responsable d'une charge virale élevée.

☞ l'âge maternel avancé (>35 ans) (52)

☞ la parité et particulièrement la primiparité (38)

☞ L'absence d'anticorps maternels neutralisants c'est à dire d'anticorps dirigés contre une protéine d'enveloppe du VIH-1 : anticorps anti-gp20 et plus précisément contre une boucle de cette protéine (anticorps antiboucle V3)

☞ antécédent d'enfant déjà infecté par le VIH-1

☞ Déficit en vitamine A qui aurait un rôle important dans la stimulation du système immunitaire et dans le maintien de l'intégrité des muqueuses.

☞ Enfin, la consommation de tabac pendant la grossesse exposerait également à un risque de transmission materno-foetale par altération placentaire (8). Ce risque augmenterait avec le nombre de cigarettes journalières.

2 - Facteurs de risques viraux

- Il existerait une relation entre le phénotype de virulence du VIH-1 (Syncytium-inducing phénotype, en particulier) et le risque de transmission materno-foetale du VIH-1.

- La transmission verticale du VIH-2 est possible mais est beaucoup plus rare que le VIH-1 (10)

3 - Facteurs de risques foetaux

- On note une réceptivité particulière à l'infection par le VIH-1 de certains foetus qui serait fonction de paramètres génétiques.

- Les filles seraient contaminées plus souvent que les garçons.

- Enfin, toute foetopathie virale ou parasitaire augmenterait le risque de transmission foetale du VIH-1

4 - Facteurs de risques obstétricaux

a - La prématurité

La grande prématurité (<34 semaines d'aménorrhée) semble s'associer à un risque de transmission virale plus élevé sans que l'on sache si l'accouchement prématuré est la cause ou la conséquence de l'infection.

Une étude américaine (66) incrimine une absence ou insuffisance du transfert materno-foetal d'anticorps anti-gp-120 (IgG) ayant lieu habituellement après 32 semaines de gestation, et contribuant alors à la vulnérabilité foetale lors du travail et de l'accouchement. Ou alors, la prématurité est le résultat d'une infection précoce par le VIH-1.

b - L'ordre de naissance des jumeaux

Effectivement, l'ordre de naissance dans le cadre d'une grossesse gémellaire expose à un risque plus élevé de contamination pour le premier nouveau-né (29) et ce, quelque soit le mode d'accouchement.

c - La rupture prématurée des membranes

Récemment, SHELDON (70) a suggéré qu'une rupture prématurée des membranes 4 heures avant l'accouchement est associée à 25 % d'infection de nouveau-nés contre 14 %, si la délivrance a lieu avant ces 4 heures et ce, indépendamment du mode d'accouchement.

De plus, le risque de transmission materno-foetale continuerait d'augmenter au fur et à mesure que l'on s'éloigne des 4 heures après la rupture des membranes exposant ainsi le foetus à un contact prolongé avec les sécrétions cervico-vaginales infectées par le virus.

Par ailleurs, MINKOFF (54) cite que les mères dont le taux de CD4 + est inférieur à 20 % s'exposent à un risque plus élevé de contaminer leur enfant dans un contexte de rupture prématurée des membranes, ce statut immunologique témoignant d'une charge virale augmentée et donc d'une concentration virale importante dans les sécrétions vaginales.

D'autres études épidémiologiques seraient nécessaires pour conforter ces données.

d - Evénements obstétricaux per-partum

Il est intéressant de se pencher sur les événements obstétricaux per-partum, tels que l'épisiotomie, les déchirures sévères du périnée, l'installation d'électrodes sur le scalp du fœtus, exposant ce dernier au sang maternel.

Ceux-ci ont fait l'objet d'une étude Américaine (5) menée par Pamela J. BOYER, objectivant leur présence fréquente chez les mères transmettrices mais sans atteindre une signification statistique.

SHELDON (70) donne les mêmes résultats lorsqu'il étudie séparément ces événements.

e - Maladies sexuellement transmissibles et chorioamniotite

Enfin, l'impact des maladies sexuellement transmissibles sur la transmission materno-foetale du VIH-1 a été étudié en Afrique et en Amérique réciproquement par TENNERMAN M. (75) et BOYER P.J. (5) montrant que parmi les mères VIH-1 + transmettant le virus à leurs enfants, des maladies sexuellement transmissibles sont fréquemment retrouvées (ulcère génital, gonococcie, syphilis, condylomes (HPV), infections bactériennes) mais sans différence statistiquement significative par rapport aux non transmettrices.

La chorioamniotite semble, elle, s'associer à un risque plus élevé de transmission périnatale du VIH-1, en entraînant une dégradation placentaire (67).

Par ailleurs, un déficit immunitaire expose à un risque plus élevé de chorioamniotite et d'ulcérations génitales liées à une MST.

Enfin, maladies sexuellement transmissibles et chorioamniotite sont susceptibles, chacune, de contribuer à un accouchement prématuré.

E - CONCLUSION

L'état des connaissances sur la transmission materno-foetale du VIH-1 progresse permettant d'entreprendre différentes approches préventives.

Notre étude se déroule en trois étapes :

- La première est l'étude des cas de patientes séropositives pour le VIH-1 suivies pour leur maladie et/ou leur grossesse dans le Limousin et à Châteauroux de 1985 à début 1997.

- La deuxième expose les stratégies de prévention de la transmission materno-foetale du VIH-1 à partir de données issues de la bibliographie.

- Enfin, la dernière partie tend à proposer une conduite pratique face à une femme enceinte séropositive pour le VIH-1.

PREMIERE PARTIE :
ETUDE PERSONNELLE ET DISCUSSION

I - OBJECTIFS

- Faire une mise au point de la pathologie à VIH-1 affectant les femmes enceintes voire même leurs enfants.

- Caractériser ces patientes et notamment recueillir l'ensemble des facteurs de risque pouvant contribuer à faciliter la transmission materno-foetale du VIH-1.

- Evaluer le taux de transmission de la maladie à VIH-1 de la mère à l'enfant.

- Puis, parmi les enfants infectés, évaluer à nouveau les facteurs de risques ayant pu contribuer à leur contamination.

- Enfin, recueillir des données utilisables lors d'autres études, en particulier l'une évaluant le taux de transmission materno-foetale sous traitement antirétroviral permettant ainsi une comparaison, bien évidemment sur un petit échantillon.

II - MATERIEL ET METHODE

Notre étude est rétrospective, elle s'étend de 1985 à début 1997.

Elle inclut 19 femmes enceintes séropositives pour le VIH-1. 13 de ces patientes ont été suivies pour leur maladie à VIH-1 et/ou leur grossesse au CHU de Limoges, 1 au CHU de Guéret, enfin 5 au CHR de Châteauroux. Parmi les 19 femmes incluses, on comptabilise 22 grossesses puisque 3 d'entre elles ont donné naissance à 2 enfants successifs, dans l'intervalle du temps étudié.

Enfin, au décours de ces 22 grossesses, on comptabilise 23 nouveau-nés puisqu'une mère a donné naissance à des jumeaux.

Notre étude se déroule en 2 étapes.

Dans un premier temps, nous avons étudié les dossiers des mères. Ces dossiers sont issus des services de Maladies Infectieuses et/ou de Gynécologie Obstétrique.

Secondairement, nous nous sommes penchés sur les dossiers pédiatriques afin de recueillir des données sur les enfants contaminés, nés de mères séropositives pour le VIH-1 et nous avons réalisé une étude croisée mères-enfants.

A - Etude Maternelle

1 - Paramètres généraux

a - Age

Il s'échelonne entre 17 et 43 ans.

- 63,6 % des femmes ont entre 20-25 ans,
- 13,6 % des femmes ont entre 26-30 ans et 31-35 ans,
- enfin 4,5 % des femmes ont entre 17-19 ans et 41-43 ans (Tableau n°2)

b - Origine géographique

63 % des femmes sont françaises,

6 % sont d'origine immigrée et sont originaires d'Afrique : 8 % viennent d'Afrique de l'Ouest, 42 % d'Afrique Subsaharienne, 4 % d'Afrique Centrale.

Enfin, dans 14 % des cas, le pays n'est pas précisé (Tableau n°3).

c - Mode de contamination par le VIH-1

36,8 % des femmes ont été contaminées par voie hétérosexuelle,
36,8 % par toxicomanie par voie intraveineuse,
15,7 % par transfusion sanguine,
enfin pour 10,5 % d'entre elles, le mode de contamination n'est pas précisé
(Tableau n°4).

d - La parité

Les primipares sont majoritaires : 40,9 %, puis les secondes paires représentent
31,8 % de cette étude ; les troisièmes paires : 9 % (Tableau n° 5)

e - Découverte de la séropositivité à VIH-1 par rapport à la grossesse

45,4 % des femmes connaissaient leur séropositivité avant la grossesse, 5 % après
celle-ci, enfin, 31,8 % des patientes ont appris leur séropositivité pendant leur grossesse
(tableau n°6) : 14,2 % d'entre elles l'ont su au cours du premier trimestre, 28,5 % au
deuxième trimestre, enfin 28,5 % lors du troisième trimestre.

Le pourcentage des femmes pour lequel le moment de la découverte de la
séropositivité à VIH-1 n'est pas précisé est de 28,5 % (Tableau n°7)

f - Statut sérologique du partenaire

42,1 % des partenaires des femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 sont
également séropositifs, 26,3 % sont séronégatifs. Dans 31,5 % le statut du partenaire est
inconnu (Tableau n°8).

g - Statuts cliniques et biologiques maternels en début de grossesse

72, 7 % des femmes sont asymptomatiques, (stade A) : 56, 2 % sont A1 (CD4 supérieur ou égal à 500/mm³), 31,2 % sont A2 (CD4 compris entre 200 et 499/mm³) enfin 12, 5 % sont A3 (CD4 inférieurs à 200/mm³).

4, 5 % ne sont pas non encore contaminées au moment de la grossesse et sont donc aussi asymptomatiques (1 femme sur 22).

Enfin, pour 22,7 % des patientes incluses dans l'étude, les statuts cliniques et biologiques restent inconnus (Tableau n°9))

h - Affections gynécologiques au cours de la grossesse

9 % des femmes ont présenté une candidose vaginale résistant au traitement, 4 % une gardnerellose vaginale, 4 % des condylomes vulvaires, enfin 4 % d'entre elles ont développé une dysplasie du col utérin (Tableau n°10)

i - Utilisation de drogue injectable ou consommation de tabac pendant la grossesse

Une patiente sur 22 (soit 4,5 %) aurait consommé de l'héroïne injectable pendant sa grossesse. Pour l'usage du tabac, le manque d'information à ce sujet ne nous a pas permis d'étudier ce facteur.

j - Terme de la grossesse lors de l'accouchement

Dans 40, 9 % des cas, la grossesse a pu être menée à 40-42 semaines d'aménorrhée, dans 27, 2 % à 38-39 semaines. Pour 4,5 % des femmes, la grossesse s'est terminée à 36-37 semaines d'aménorrhée. Enfin, dans 13,6 % à 32-35 semaines. Pour 13,6 % des patientes, le terme de la grossesse est inconnu. (Tableau°11)

k - Statuts cliniques et biologiques maternels en fin de grossesse

63, 6 % des mères restent asymptomatiques (stade A du CDC) : 50 % sont A₁, 42, 8 % sont A₂, 7,1 % sont A₃, 9 % sont symptomatiques, ni A, ni C : 50 % sont B₁ (manifestation symptomatique avec CD4⁺ supérieur à 500/mm³), enfin, 50 % sont B₃ (manifestations symptomatiques avec un taux de CD4⁺ inférieur à 200/mm³). Une patiente sur 22 (soit 4,5 %) reste non contaminée, enfin pour 22, 7 %, le statut est inconnu. (Tableau n°12)

2 - Paramètres médicaux

a - Traitement anti-rétroviral reçu pendant la grossesse

22, 7 % des femmes ont bénéficié d'un traitement anti-rétroviral pendant leur grossesse : 80 % d'entre elles ont reçu du Rétrovir* per os dès la 14^{ème} semaine de gestation : 100 mg 5 fois par jour dans 50 % des cas, 250 mg 2 fois par jour dans 25 % des cas, enfin, 250 mg 2 fois matin et soir pour 25 % des cas ; 20 % d'entre elles ont bénéficié de l'association Rétrovir et Epivir per os dès la 32^{ème} semaine de grossesse : 100 mg 5 fois par jour d'AZT et 150 mg 2 fois par jour de 3TC (Tableau n°13)

b - Traitement antibioprophylactique reçu pendant la grossesse

13, 6 % des femmes (soit 3 sur 22) ont bénéficié d'un traitement prophylactique des maladies opportunistes, en particulier de la pneumocystose ainsi que la toxoplasmose pour les patientes séronégatives : 2/3 d'entre elles ont été traitées par des aérosols mensuels de Pentacarinat ; et le 1/3 restant par du Bactrim normal.

Dans tous les cas, le traitement a été débuté après le troisième trimestre de la grossesse.

3 - Paramètres obstétricaux

a - Evènements obstétricaux

Chez 4, 5 % des femmes, on retient une menace d'accouchement prématuré , dans la même proportion, on note une version (à 37 semaines d'aménorrhée), une amniocentèse, la pose d'électrodes sur le scalp du fœtus.

22, 7 % des patientes ont bénéficié d'une épisiotomie, 9 % ont présenté des éraillures du périnée, enfin dans 4, 5 % des cas, on a eu recours au forceps.

Pour 18, 1 % des mères, l'existence éventuelle d'évènements obstétricaux n'a pu être précisée (Tableau n°14)

b - Mode d'accouchement

La voie basse est majoritaire : 77, 2 %. Dans 4, 5 % des cas (soit 1 sur 22), on a eu recours à la césarienne. Enfin, pour 18 % des femmes incluses, on ne connaît pas le mode d'accouchement (Tableau n° 15).

B- Etude des nouveau-nés

1 - Modalités d'allaitement

82, 6 % des enfants ont bénéficié d'un allaitement artificiel et 17,3 % d'un allaitement maternel (Tableau n°16)

2 - Traitement antirétroviral

17, 3 % des nouveau-nés (soit 4 enfant sur 23) ont bénéficié du Rétrovir* dès la naissance et pendant leurs 6 premières semaines de vie à la posologie de 8 mg/kg/jour en sirop. 25 % de ces enfants (soit 1 enfant sur 4) ont reçu en association à l'AZT, 3TC débuté et prolongé pendant les mêmes délais, à la posologie de 4 mg/kg/jour en sirop. (Tableau n°17)

3 - Enfants contaminés par le VIH-1

34, 7 % des enfants sont contaminés par le VIH-1, 56,5 % ne le sont pas, enfin pour 8, 6 % des enfants, le statut reste indéterminé par manque de recul (Tableau n°18).

a - Année de naissance

25 % des enfants contaminés sont nés en 1985 ; 12, 5 % en 1987 ; 12, 5 % en 1989 ; 25 % en 1990 ; 12, 5 % en 1991 ; enfin 12, 5 % en 1992 (Tableau n°19)

b - Caractéristiques à la naissance (tableau 20)

① Terme

25 % des enfants sont nés à 40-42 semaines, 37, 5 % à 38-39 semaines, enfin 12,5 % à 32-35 semaines.

② Sexe

75 % des enfants sont de sexe féminin, 25 % de sexe masculin

③ Poids

37, % des nouveau-nés pèsent entre 3 et 3,5 kg ; 25 % entre 2,5 et 3 kg ; enfin, 12,5 % pèsent entre 1,5 et 2 kg.

Pour 25 % le poids à la naissance est inconnu.

④ Taille

25 % des enfants mesurent 50-51 cm, 25 % 48-49 cm, enfin 25 % également, 45-47 cm. Pour 25 % la taille à la naissance est inconnue.

⑤ Périmètre crânien

62,5 % des nouveau-nés présentent un périmètre crânien de 33-35 cm et 12,5 % de 30-32 cm. Pour 25 %, le périmètre crânien à la naissance est inconnu.

c - Facteurs de risques de contamination

① Facteurs maternels (Tableau n°21)

- Age :

25 % des mères des enfants contaminés ont entre 31 et 35 ans ; 37, 5 % entre 26 et 30 ans ; 25 % entre 20 et 25 ans ; enfin, 12, 5 % ont entre 17 et 19 ans.

- Ethnie :

50 % des mères des enfants contaminés sont d'origine Française, et 50 % sont d'origine Africaine.

- Mode de contamination :

37, 5 % des mères ont été contaminées par l'utilisation de drogue intraveineuse, et 37, 5 % par transfusion sanguine ; dans 25 % des cas, le mode de contamination maternelle est inconnu

- La parité

37, 5 % des mères sont primipares ; 37, 5 % sont deuxième pare ; 12, 5 % sont troisième pare ; enfin, 12, 5 % sont quatrième pare.

- Le statut maternel en début et en fin de grossesse

25 % des mères sont asymptomatiques en début et en fin de grossesse et restent classées A₂ ; 12, 5 % d'entre elles ne sont pas encore contaminées ; enfin, pour 62, 5 % des mères le statut n'est pas connu.

- Usage de drogue intraveineuse

Une mère aurait consommé de l'héroïne injectable pendant sa grossesse

- Traitement anti-rétroviral

Aucune mère n'a bénéficié d'un tel traitement pendant sa grossesse. (Tableau n°20)

② Facteurs obstétricaux (Tableau n° 21 - Suite)

- Evènements obstétricaux

12, 5 % des femmes ont bénéficié d'une épisiotomie. Dans 12, 5 % des cas, des électrodes ont été placées sur le scalp du foetus.

- Délai de rupture des membranes

37, 5 % des mères ont présenté un délai de rupture des membranes inférieur à 4 heures ; dans 62,5 % des cas, ce délai est inconnu.

- Accouchement

75 % des femmes ont accouché par voie basse ; pour 25 % des mères, le mode d'accouchement n'est pas précisé.

③ Allaitement du nouveau-né

50 % des nouveau-nés contaminés ont été allaités au sein et 50 % au biberon.

d - Mode évolutif de la maladie à VIH-1

37,5 % des enfants contaminés ont présenté un SIDA précoce (avant l'âge de 3 ans) et 100 % d'entre eux sont décédés. 37,5 % ont présenté un SIDA tardif (après l'âge de 3 ans) et 66,6 % d'entre eux sont vivants à ce jour ; 33,3 % ne sont plus suivis actuellement. Enfin, 25 % des enfants contaminés n'ont jamais été suivis. (Tableau n°22)

Age	Nb	%
17-19	1	4,5
20-25	14	63,6
26-30	3	13,6
31-35	3	13,6
36-40	0	0
41-45	1	4,5

Tableau n°2 : Femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 en fonction de l'âge

Origine Géographique	Nb	%
Française	12	63
Immigrée	7	36
- Afrique Ouest	2	28
- Afrique Sub-Saharienne	3	42
- Afrique Centrale	1	14
- Afrique (non précisée)	1	14

Tableau n° 3 : Femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 en fonction de l'origine géographique

Mode de contamination	Nb	%
Hétérosexuel	7	36,8
Toxicomanie	7	36,8
Post Transfusionnel	3	15,7
Non Précisé	2	10,5

Tableau n°4 : Femmes enceintes séropositives pour le VIH-1, en fonction du mode de contamination.

	1ère pare	2ème pare	3ème pare	4ème pare
nb	9	7	4	2
%	40,9	31,8	18,1	9

Tableau n°5 : Femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 en fonction de la parité

	Nb	%
Avant la grossesse	10	45,4
Pendant la grossesse	7	31,8
Après la grossesse	5	22,7

**Tableau n° 6 : Moment de la découverte de la séropositivité pour le VIH-1
par rapport à la grossesse**

Age de la grossesse	Nb	%
1er trimestre	1	14,2
2ème trimestre	2	28,5
3ème trimestre	2	28,5
Non précisé	2	28,5

**Tableau n°7 : Age de la grossesse lors de la découverte de la séropositivité
pour le VIH-1**

Statut du Partenaire		
Sérologie	nb	%
Séronégatif pour le VIH1	5	26,3
Séropositif pour le VIH-1	8	42,1
Statut sérologique inconnu	6	31,5

**Tableau n° 8 : Statut sérologique du partenaire de la femme enceinte séropositive
pour le VIH-1**

Statut en début de grossesse	Nb	%
Inconnu	5	22,7
Non encore contaminée	1	4,5
Asymptomatique :	16	72,7
- A1	9	56,2
- A2	5	31,2
- A3	2	12,5

Tableau n° 9 : Statut des femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 en début de grossesse

Affections Gynécologiques	Nb	%
Candidose vaginale	2	9
Gardnerellose vaginale	1	4
Condylomes vulvaires	1	4
Dysplasie du col	1	4

**Tableau n° 10 : Affections Gynécologiques de femmes enceintes séropositives
pour le VIH 1**

Terme de la grossesse (semaines d'aménorrhée)	Répartition des femmes	
	Nb	%
32-35	3	13,6
36-37	1	4,5
38-39	6	27,2
40-42	9	40,9
non précisé	3	13,6

**Tableau n° 11 : Terme de la grossesse lors de l'accouchement des femmes
séropositives pour le VIH-1**

Statut en fin de grossesse	Nb	%
Inconnu	5	27,7
Non encore contaminée	1	4,5
Asymptomatique	14	63,6
- A1	7	50
- A2	6	42,8
- A3	1	7,1
Symptomatique ni A, ni C	2	9
- B1	1	50
- B3	1	50

**Tableau n° 12 : Statut des femmes enceintes séropositives pour le VIH-1
en fin de grossesse**

	Répartition des mères	
	Nb	%
Traitement antirétroviral	5	22,7
<u>Rétrovir*</u>	4	80
Dès la 14ème semaine de grossesse		
100 mg 5 fois/jour	2	50
250 mg 2 fois/jour	1	25
250 mg 2 fois matin et soir	1	25
<u>Rétrovir* et Epivir*</u>	1	20
Dès la 32ème semaine de grossesse		
100 mg 5 fois/jour de Rétrovir*		
et 150 mg 2 fois/jour d'Epivir*		

Tableau n°13 : Traitement anti-rétroviral reçu par les femmes enceintes séropositives pour le VIH-1

Evènements obstétricaux	Répartition des femmes	
	Nb	%
Menace d'accouchement prématuré	1	4,5
Version	1	4,5
Amniocentèse	1	4,5
Electrode au scalp du fœtus	1	4,5
Episiotomie	5	22,7
Eraillures du Périnée	2	9
Forceps	1	4,5
Non précisé	4	18,1

Tableau n°14 : Evènements obstétricaux chez les femmes enceintes séropositives pour le VIH-1

Répartition des femmes		
mode d'accouchement	Nb	%
Voie basse	17	77,2
Césarienne	1	4,5
Inconnu	4	18

**Tableau n°15 : Mode d'accouchement des femmes enceintes séropositives
pour le VIH-1**

Répartition des enfants		
Modes d'allaitement	Nb	%
maternel	4	17,3
Artificiel	19	82,6

**Tableau n° 16 : Modalités d'allaitement des enfants nés des mères séropositives
pour le VIH-1**

	Répartition des enfants	
	nb	%
Traitement antirétroviral pendant 6 semaines	4	17,3
- <u>Rétrovir</u> (sirop) (2 mg/kg 4 fois/jour)	3	75
- <u>Rétrovir et Epivir</u> (sirop) Rétrovir : 2 mg/kg 4 fois/jour Epivir : 2 mg/kg 2 fois/jour	1	5

Tableau n° 17 : Traitement anti-rétroviral reçu par les enfants nés de mères séropositives ayant elles-même bénéficié de ce traitement

statut	Répartition des enfants	
	nb	%
Contaminés	8	34,7
Non contaminés	13	56,5
Statut indéterminé	2	8,6

Tableau n°18 : Statut des enfants nés de mère séropositive pour le VIH-1

Année de naissance	Répartition des enfants	
	Nb	%
1985	2	25
1986	0	0
1987	1	12,5
1988	0	0
1989	1	12,5
1990	2	25
1991	1	12,5
1992	1	12,5
1992 à début 1997	0	0

Tableau n°19 : Année de naissance des enfants contaminés, nés de mères séropositives pour le VIH-1

Caractéristiques	Répartition des enfants	
	nb	%
Terme à la naissance en semaines d'aménorrhée		
32-35	1	12,5
36-37	0	0
38-39	3	37,5
40-42	2	25
Non précisé	2	25
Sexe		
Sexe masculin	2	25
Sexe féminin	6	75
Poids en Kg		
1,5 à 2	1	12,5
2 - 2,5	0	0
2,5 - 3	2	25
3 - 3,5	3	37,5
non précisé	2	25
Taille en Cm		
45 - 47	2	25
48 - 49	2	25
50 - 51	2	25
non précisé	2	25
Périmètre crânien en cm		
30-32	1	12,5
33 - 35	5	62,5
non précisé	2	25

Tableau n°20: caractéristiques, à la naissance des enfants nés de mères séropositives pour le VIH-1

	Répartition des enfants	
	nb	%
Facteurs maternels		
<u>Age</u>		
17 -19 ans	1	12,5
20-25 ans	2	25
26-30 ans	3	37,5
31-35 ans	2	25
<u>Ethnie</u>		
Française	4	50
Africaine	4	50
<u>Mode de Contamination</u>		
Drogue IV	3	37,5
Transfusion	2	25
Non encore contaminée	1	12,5
Non Précisée	2	25
<u>Parité</u>		
1ère pare	3	37,5
2ème pare	3	37,5
3ème pare	1	12,5
4ème pare	1	12,5
<u>Statut en début et fin de grossesse</u>		
A2	2	25
Non encore contaminée	1	12,5
Non précisé	5	62,5
Usage de drogue IV	1	12,5
Traitement anti-rétroviral pendant et avant la grossesse	0	0

**Tableau n° 21 : Facteurs de risques de la Transmission materno-foetale du VIH-1
parmi les couples mère-enfant contaminés**

	Répartition des enfants	
	Nb	%
Facteurs obstétricaux et gynécologiques		
<u>Evènements obstétricaux</u>		
Infection gynécologique	0	0
Episiotomie	1	12,5
Electrodes au scalp de l'enfant	1	12,5
<u>Délai de rupture des membranes</u>		
3 H 20	1	12,5
3 H	1	12,5
1/2 H	1	12,5
Inconnu	1	12,5
<u>Accouchement</u>		
Voie basse	6	75
Césarienne	0	0
Inconnu	2	25
<u>Allaitement du nouveau-né</u>		
Maternel	4	50
Artificiel	4	50

Tableau n° 21 : Facteurs de risques de Transmission Materno foetale du VIH-1 parmi les couples mères-enfants contaminés (Suite)

Maladie à VIH-1	Répartition des enfants	
	nb	%
<u>SIDA Précoce</u>	3	37,5
Décédé	3	37,5
Vivant	0	0
<u>SIDA Tardif</u>	3	37,5
Décédé	0	0
Vivant	2	25
Plus suivi	1	12,5
Non Suivi	2	25

Tableau n° 22 : évolution de la maladie à VIH-1 parmi les enfants contaminés, nés de mères VIH-1 +

III - DISCUSSION

Les femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 sont des femmes jeunes puisque la majorité d'entre elles ont entre 20 et 25 ans. La plupart sont d'origine française ; cependant 36 % sont immigrées et originaires d'Afrique. Ce taux est proche du taux national qui estime que 40 % des femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 sont issues de minorités ethniques.

Le mode de contamination de ces femmes par le VIH-1 se répartit également entre voie hétérosexuelle et toxicomanie intra veineuse, ce qui représente la tendance actuelle ou l'on note une ascension progressive de la contamination par voie sexuelle et une stabilisation, voire une petite diminution de la contamination par toxicomanie intra veineuse. Enfin, 3 patientes sur 22 ont été contaminées après transfusion sanguine. Pour 2 d'entre elles, ce mode de contamination est prouvé. Par ailleurs, une de ces patientes a été transfusée en post partum, face à une hémorragie de la délivrance.

La majorité des femmes sont primipares ce qui reflète aussi leur jeune âge. 45, 4 % d'entre elles connaissaient leur séropositivité avant la grossesse. Ce taux représente la moitié du taux actuel. En fait, environ 50 % des grossesses se répartissent entre 1985 et 1990, période pendant laquelle le dépistage du VIH n'était que peu réalisé.

Un tiers d'entre elles ont appris leur séropositivité au cours de la grossesse et au deuxième et troisième trimestre. Egalement, cette proportion de femmes ne devrait plus exister actuellement, du fait d'un dépistage du VIH systématique en début de grossesse.

Le statut du partenaire sexuel est connu dans 2/3 des cas et est, pour la majorité, séropositif pour le VIH.

72, 7 % des femmes sont asymptomatiques (classification du CDC) en début de grossesse ; 63, 6 % d'entre elles le restent en fin de grossesse et 9 % passent en classe B du CDC (l'une a présenté une thrombopénie et l'autre une candidose vaginale évoluant depuis plus d'un mois pendant la grossesse).

Pour 22,7 % des patientes ce statut est inconnu mais, pour la majorité d'entre elles, on suppose un statut asymptomatique puisqu'elles ont accouché entre 1985 et 1987 et la majorité vit encore en 1997. Ceci nous rapproche donc des taux actuels puisque 9 femmes sur 10 sont asymptomatiques en début de grossesse et celle-ci ne semble pas influencer la maladie à VIH-1 au stade asymptomatique.

Une patiente sur 5 a développé une affection gynécologique au cours de sa grossesse (candidose, gardnerellose, condylomes, dysplasie du col), d'où l'importance d'effectuer une surveillance gynécologique en parallèle à la surveillance obstétricale.

Une patiente sur 22 aurait consommé de l'héroïne injectable pendant sa grossesse.

Pour la majorité d'entre elles, la grossesse a pu être menée à terme. Une femme a accouché prématurément à 32 semaines d'aménorrhée ; il s'agit de celle qui aurait consommé des drogues intra veineuses pendant sa grossesse.

5 mères ont bénéficié d'un traitement anti-rétroviral par AZT pendant leur grossesse à partir de la 14^{ème} semaine dans le but de prévenir la contamination virale du fœtus. L'une d'entre elles a reçu une bithérapie à partir de la 32^{ème} semaine de gestation (AZT-3TC), elle était déjà pré-traitée par AZT-3TC avant la grossesse. Aucun effet secondaire notable n'a été signalé sous ces traitements.

Par ailleurs, 3 gestantes ont reçu un traitement prophylactique puisqu'elles présentaient un taux de CD₄ inférieur à 250/mm³ les exposant ainsi à une pneumocystose et pour 2 d'entre elles à une toxoplasmose, face à une séronégativité pour celle-ci. En 1995, 2 de ces femmes ont bénéficié d'un aérosol mensuel de Pentacarinat relayé par du Bactrim en comprimé après l'accouchement. En 1996, le Bactrim a été prescrit d'emblée à la mère. Dans les 3 cas, le traitement a été débuté après le premier trimestre de la grossesse de façon à ne pas exposer l'embryon à ces thérapeutiques.

Enfin, plus de 3/4 des femmes ont accouché naturellement. Pour l'une d'entre elles, on a eu recours à une césarienne en raison d'une stagnation de la dilatation du col accompagnée d'une souffrance foetale. Malheureusement, pour 4 mères, le mode d'accouchement n'est pas précisé.

6 enfants, soit 34, 7 % ont été contaminés par le VIH-1 dont un jumeau, et pour 2 le statut reste indéterminé par manque de recul. Ces enfants ont été testés de la façon suivante :

- avant 1995, une sérologie à VIH (2 Elisa et 1 Western Blot) était réalisée à la naissance puis de façon séquentielle au moins jusqu'à 18 mois. La persistance d'une séropositivité à cet âge témoignait d'une contamination de l'enfant. Parallèlement, des dosages de l'antigénémie P₂₄ et des anticorps anti P₂₄ étaient effectués : la présence de l'antigène P₂₄ et l'absence d'anticorps orientaient alors vers une possible infection virale ;

- depuis 1995, la culture virale et/ou la charge virale plasmatique (quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique, par Polymerase Chain Reaction) est ou sont réalisées. Elles permettent un diagnostic plus précoce.

Ces 2 techniques sont équivalentes. Cependant, elles ne détectent le VIH que chez 32 à 48 % des enfants effectivement contaminés, quand elles sont réalisées durant les 3 premiers mois de vie.

La culture virale et la charge virale sont très spécifiques et très sensibles mais manquent de sensibilité lorsque le nouveau-né présente une maladie à VIH d'évolution lente et donc à réplication virale faible.

Ces deux méthodes de dépistage du VIH-1 sont effectuées à 1 mois, 3 mois et 6 mois, 12 et 18 mois.

Parallèlement, les sérologies virales sont toujours effectuées jusqu'à 18 mois ainsi que le dosage de l'antigénémie P₂₄ et celui des anticorps anti P₂₄.

Environ un enfant contaminé sur 3 est né après 38 semaines de grossesse. Un enfant est né à 32 semaines, celui dont la mère aurait consommé de l'héroïne injectable en cours de gestation. Pour 2 enfants, le terme n'est pas précisé. Ainsi, dans notre étude, la maladie à VIH-1 ne semble pas responsable de prématurité.

75 % des nouveau-nés infectés sont des filles contre seulement 25 % des garçons. Effectivement, le sexe féminin serait un facteur de risque de contamination foetale.

Le poids, la taille et le périmètre crânien de ces enfants à la naissance sont dans les normes pour 7 d'entre eux, et inférieurs à la normale pour le nouveau-né prématuré. On ne note pas de retard de croissance intra-utérin ou d'hypotrophie foetale.

L'âge, l'ethnie, le mode de contamination et la parité maternels ne semblent pas représenter des facteurs de risque de transmission materno-foetale du VIH-1. En effet, tous les âges sont représentés de 17 à 35 ans. 50 % des femmes sont françaises et 50 % sont africaines ; autant de patientes ont été contaminées par usage de drogue injectable ou par transfusion sanguine. A noter que la voie hétérosexuelle n'est pas représentée dans notre petit échantillon. Cependant, pour 2 mères, l'origine de la contamination virale est inconnue.

Le statut maternel en début et en fin de grossesse n'est précisé que pour 2 patientes qui restent asymptomatiques (stade A₂ du CDC) aussi on ne peut rien conclure.

Aucune des mères et aucun des enfants infectés n'ont bénéficié de traitement anti-rétroviral puisque les grossesses ont eu lieu avant 1992, date à laquelle le Rétrovir n'avait pas l'indication dans la prévention de la transmission materno-foetale du VIH-1.

Notons par ailleurs que, chez 100 % des couples mères-enfants ayant reçu un traitement anti-rétroviral, aucun nourrisson n'est contaminé. Bien évidemment cet échantillon ne représente que 4 couples mères-enfants sur 22 et n'est que peu représentatif.

Les évènements obstétricaux du pré et per partum sont peu nombreux et ne peuvent faire l'objet d'une discussion. Chez 3 patientes sur 8, le délai de rupture des membranes est connu et, est inférieur à 4 heures ; pourtant, elles ont, toutes les 3, contaminé leur enfant. Pour 6 femmes, le mode d'accouchement est connu et 100 % d'entre elles ont accouché par voie basse.

Par ailleurs, le jumeau contaminé par le VIH-1 serait le premier né (15).

Enfin, 4 enfants sur 23 inclus ont bénéficié d'un allaitement maternel et tous sont contaminés. Pour l'une des patientes, l'allaitement au sein a été le seul mode de contamination de son enfant puisqu'elle a été infectée après son accouchement, au cours d'une transfusion de sang contaminé (ce qui a été prouvé).

3 enfants ont développé un SIDA précoce et sont décédés avant l'âge de 3 ans (d'une encéphalite à VIH pour l'un, d'une septicémie à pneumocoque pour un autre, enfin d'une pneumopathie bilatérale à CMV pour le dernier).

3 enfants ont présenté un SIDA tardif, 2 d'entre eux ont actuellement 9 et 11 ans, le troisième n'est plus suivi.

Pour les 2 restants, ils sont connus contaminés, mais n'ont jamais été suivis (retournés en Afrique)

IV - CONCLUSION

Cette étude réalisée principalement dans le Limousin et à Châteauroux a permis de déterminer un taux de transmission materno-foetale du VIH-1 de 34,7 %. Ce taux est supérieur à celui estimé sur le plan national à la même période soit 20 %.

Par ailleurs, notre région n'est pas une zone de grande endémie contrairement aux régions PACA, et Ile de France. En effet, une étude réalisée par Monsieur le Professeur DENIS et ses collaborateurs évalue à 0,16 % la séroprévalence VIH chez les femmes enceintes en Limousin de 1985 à 1992 (15, 16). En moyenne, dans les pays industrialisés la séroprévalence est de 0,5 à 1 %.

Un facteur de risque de la transmission du VIH-1 à l'enfant ressort dans notre étude. Il s'agit de l'allaitement maternel puisque 4 enfants infectés sur 8 ont été allaités et tous les enfants allaités ont été contaminés.

Les autres facteurs explorés ne semblent pas, dans cette étude, associés à une augmentation du risque de contamination foetale.

Enfin, rappelons que 4 enfants ont bénéficié d'un traitement anti-rétroviral et aucun d'entre eux n'ont été contaminés.

Aussi, ultérieurement, il serait intéressant de renouveler cette étude qui inclurait alors des femmes bénéficiant toutes, nous l'espérons, d'un traitement anti-rétroviral en prévention de la transmission materno-foetale du VIH-1 et dont les nouveau-nés ne seraient pas allaités au sein.

DEUXIEME PARTIE :
PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO
FOETALE DU VIH-1
A PARTIR DE DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

Les stratégies de prévention que nous allons aborder incluent différentes modalités de prise en charge maternelle et foetale (57,58,62) dont certaines sont encore à l'étude.

A- PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE DU VIH-1 : **PRISE EN CHARGE MATERNELLE**

1 - Stratégies médicales

a - Traitement par anti-rétroviraux

① Le traitement par AZT

La Zidovudine (ZVT) ou Azydothymidine (AZT) dont le nom commercial est le Rétrovir est le premier traitement validé pour diminuer le taux de transmission materno-foetale du VIH-1. Ce traitement a bouleversé la prise en charge de la grossesse chez les femmes infectées par le VIH-1

① Protocole ACTG076/ANRS024

En effet, l'essai clinique Franco-américain randomisé, contrôlé contre placebo et à double insu (ACTG076/ANRS024) a permis d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'AZT dans la diminution du risque de transmission materno-foetale du VIH-1 (11). Cet essai a débuté en octobre 1991.

Les renseignements relatifs au protocole appliqué dans l'essai ont été rendus publics en février 1994, par l'Office of Communications, National Institute of Allergy and Infectious Diseases of National Institute of Health aux Etats Unis.

Période de traitement	Forme galénique	Posologie	Début	Fin
Grossesse	Gélules à 100 mg	500 mg/jour prises régulièrement espacées	Au-delà de 14 semaines d'aménorrhée	A l'accouchement (relais par perfusion)
Accouchement				
Voie basse**	Solution injectable à 200mg/20ml	Dose de charge de 2mg/kg pendant 1 h suivie d'une dose d'entretien de 1mg/kg/h	Dès l'entrée en travail ou au début du déclenchement	Jusqu'au clampage du cordon
Césarienne	Idem	Idem	4 heures avant l'intervention	Idem
Nouveau-Né				
Voie orale ou	Solution buvable à 100mg/10 ml	2mg/kg toutes les 6 heures soit 8 mg/kg/jour	dans les 12 H qui suivent la naissance	6 semaines de vie révolues
Perfusion (si voie orale impossible)	Solution injectable à 200mg/20ml	1,5 mg/kg toutes les 6 heures Soit 6 mg/kg/jour Perfusion d'au moins 30 min.	Idem	Jusqu'au relais par voie orale

** en cas de faux travail, arrêter la perfusion, reprendre le traitement per os jusqu'à la pose d'une nouvelle perfusion

Tableau n°23 : Schéma de prescription de la Zidovudine (Rétrovir*) chez la femme enceinte et le nouveau-né (recommandations de l'Agence Française du médicament)

Dans cette étude, les patientes incluses présentaient une grossesse de 14 à 34 semaines de gestation et un taux de CD4+ supérieur à 200/mm³ et n'avaient pas reçu de traitement anti-rétroviral depuis le début de la grossesse. De plus, ces patientes n'avaient aucune indication clinique pour un traitement prénatal à l'AZT.

Le protocole thérapeutique (tableau n° 23) comprenait :

- avant l'accouchement et débuté entre 14 et 34 semaines de gestation, 100 mg d'AZT par voie orale, 5 fois par jour ;
- pendant l'accouchement, 2 mg/kg en IV administré pendant 1 H ;
- puis 1 mg/kg/h en IV jusqu'au clampage du cordon.

Les nouveau-nés recevaient 2 mg/kg en sirop toutes les 6 heures pendant 6 semaines, débuté entre 8 et 12 heures de vie.

Les nouveau-nés ayant eu au moins une culture positive des monocytes du sang périphérique ont été considérés comme infectés.

Ce traitement par AZT a permis de réduire de 2/3 le risque de transmission mère-enfant quelque soit le mode d'accouchement : 25 % (40/183) des enfants ont été infectés dans le groupe placebo contre 8,3 % (13/180) dans le groupe AZT, cette différence était hautement significative (p : 0,00056)

Ce traitement a été aussi bien toléré par les mères que par les enfants, sans toxicité significative à court terme à l'exception d'anémies modérées. En effet, le taux d'hémoglobine des nouveau-nés à la naissance était plus bas dans le groupe AZT que dans

le groupe placebo. Cependant, en moyenne, la baisse d'hémoglobine était inférieure à 1g/dl; les enfants n'ont pas eu besoin de transfusion et le problème s'est résorbé 6 semaines après l'arrêt de l'AZT.

Bien entendu, les contre-indications classiques à la mise en route d'un traitement par AZT ont été respectées pour la mère et l'enfant.

Les autorités françaises et américaines ont recommandé ce traitement dans les mêmes conditions que l'essai ACTG076/ANRS024 en février 1994

② Rappels sur l'AZT

- Propriétés de l'AZT

La Zidovudine est un traitement anti-viral actif sur les rétrovirus dont le VIH. Il agit en inhibant la transcriptase inverse, enzyme virale nécessaire à l'intégration du génome du VIH dans le génome humain (figure N° 1, figure N° 2)

En effet, cet enzyme permet la transformation de l'ARN viral en ADN pro-viral. L'AZT est un analogue nucléosidique à la fois substrat et inhibiteur de la transcriptase inverse virale (figure N° 3)

Ce traitement permet ainsi de réduire la progression et donc la charge virale (nombre de copies virales par mm^3 quantifié par méthode PCR) de l'infection VIH en s'opposant à la réplication de celui-ci.

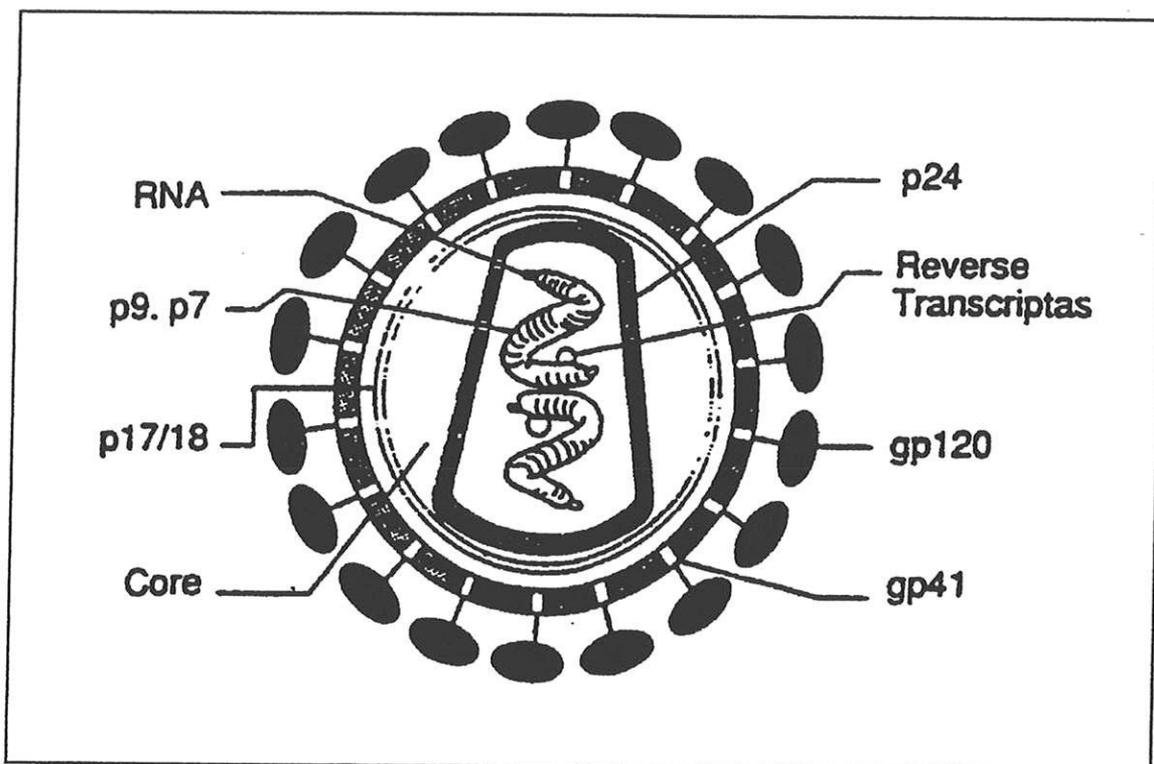


Figure N° 1: Structure schématique du VIH.

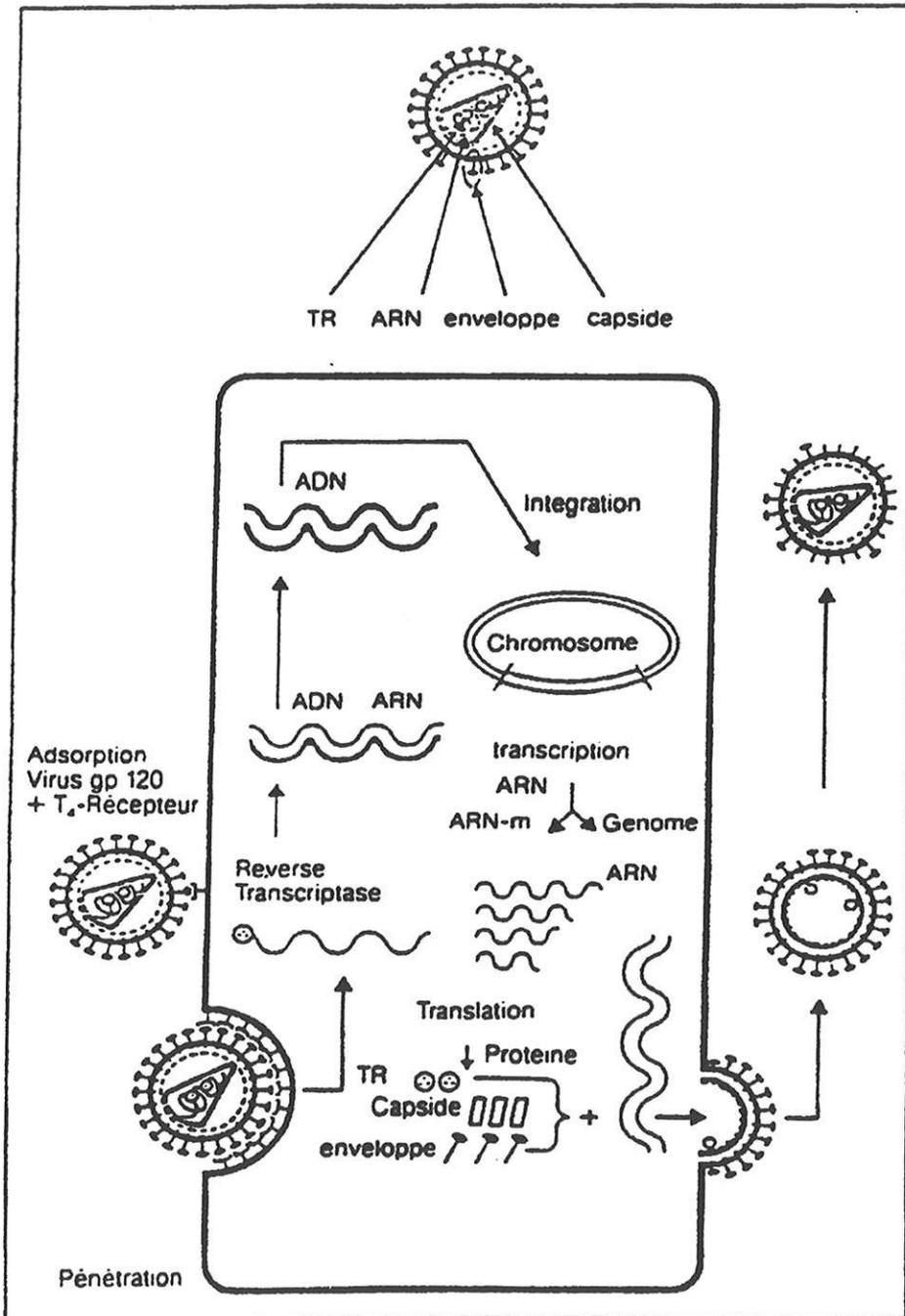


Figure N° 2: Cycle cellulaire du VIH.

La Zidovudine est phosphorylée dans les cellules infectées et dans les cellules saines en dérivé monophosphate par une thymidine kinase cellulaire. Les phosphorylations successives en dérivés Di et Triphosphates sont catalysées respectivement par une thymidilate-kinase et des kinases aspécifiques cellulaires. La Zidovudine Triphosphate est à la fois substrat et inhibiteur de la Transcriptase Inverse.

Cellule humaine

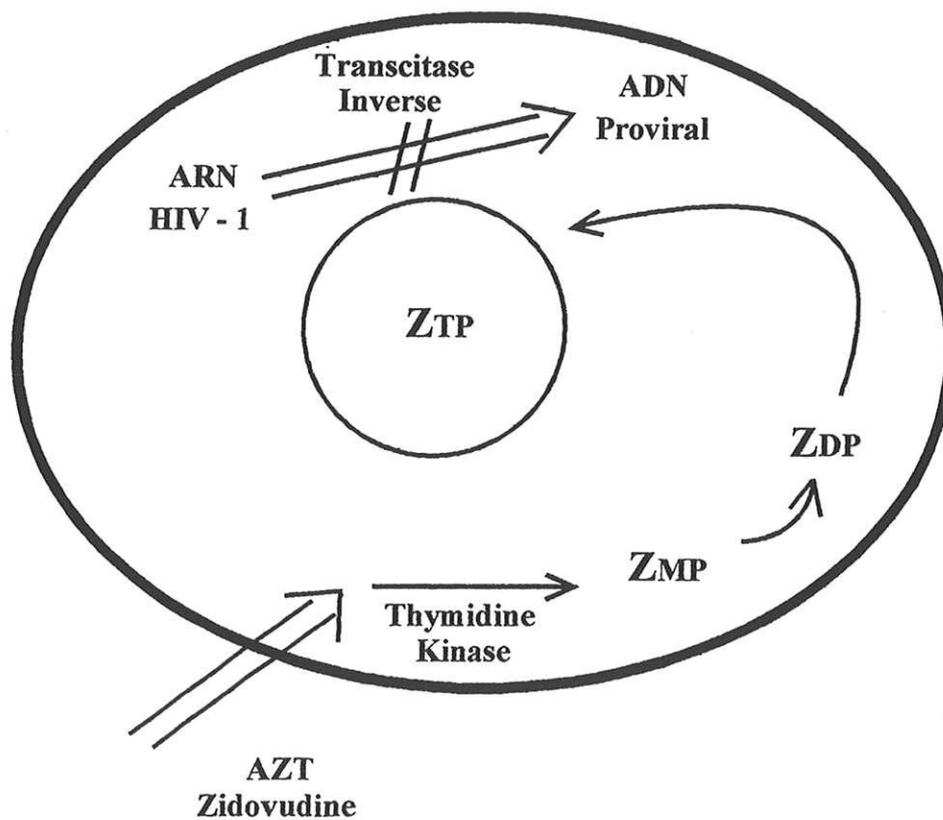


Figure N° 3: Mécanisme d'action de l'AZT

- Effets secondaires habituels de l'AZT et contre-indications d'un tel traitement :

☞ Effets secondaires :

Ils comprennent essentiellement par ordre de fréquence :

Des troubles hématologiques à type d'anémie, de leuconéutropénie et plus rarement de thrombopénie ;

Des troubles gastro-intestinaux, à type de nausées, vomissements, diarrhées et de dyspepsies ;

Des atteintes du système nerveux central, avec céphalées, vertiges insomnies...

Une atteinte musculaire se manifestant sous forme de myalgies, de paresthésies voire de polymyosites avec une augmentation des enzymes musculaires (CPK, LDH, aldolase)

☞ Contre-indications d'un traitement par AZT :

Ces contre-indications sont identiques à celles citées dans le protocole ACTG076/ANRS024 (11) c'est à dire :

Anémie inférieure à 8g/100ml

Leuconéutropénie inférieure à 1000/ml

Insuffisance hépatique avec des ALAT (TGO) supérieures à 2 fois 1/2 la normale

Insuffisance rénale avec une créatinémie supérieure à 130 µmol/l

- Présentation et administration

La Zidovudine se présente :

* sous forme de gélule à 100 ou 250 mg

* sous forme de solution buvable : flacon de 200 ml (10 mg/ml)

* sous forme de solution injectable limpide : flacon de 20 ml (200mg/20 ml)

③ AZT et grossesse

- Mécanisme d'action de l'AZT pendant la grossesse

Rappelons qu'il existe une relation entre le risque de transmission verticale du VIH-1 et l'état maternel.

Cette relation est complexe, faisant intervenir l'état clinique, immunologique, les caractéristiques des souches et surtout la charge virale.

Ainsi, il était raisonnable d'espérer qu'un traitement anti-rétroviral réduirait la transmission foeto-maternelle en réduisant la charge virale plasmatique et cellulaire, et éventuellement la quantité du virus présente au niveau du placenta, du col utérin et des voies génitales (33).

En outre, l'AZT traverse aisément le placenta (27) et pourrait donc ainsi que son métabolite actif (Zidovudine tri-phosphate) agir chez le fœtus et le nouveau-né comme une prophylaxie pré et post-exposition.

En effet, des concentrations élevées de Zidovudine ont été retrouvées à la face foetale du placenta (27, 45).

En fait, les mécanismes permettant une réduction de 2/3 de la transmission verticale du VIH-1 par l'AZT demeurent mal connus. Effectivement, l'AZT chez la femme enceinte a une action modérée sur la charge virale circulante.

- Impacts d'un traitement par AZT sur les foetus murins et humains.

Dans le modèle murin, l'AZT à haute dose a été incriminé comme responsable d'une résorption d'embryon pré-implanté (76).

Une action inhibitrice de la division cellulaire et de la maturation morphologique des mitochondries est suggérée, ce par inhibition des alpha et gamma DNA polymérase. Cette toxicité foetale serait dose-dépendante (30).

D'autres études animales révèlent que des doses faibles ou modérées d'AZT ne sont pas associées à des malformations tératogènes (71), contrairement aux doses létales administrées précocement qui exposent les rates gestantes à un risque accru de malformation pour leur progéniture.

Par ailleurs, on observe, une augmentation de tumeurs vaginales bénignes chez les rongeurs pour des doses très élevées et prolongées d'AZT pendant toute leur vie, indépendamment de la grossesse.

Dans l'espèce humaine, d'après les observations d'exposition au 1er trimestre, l'AZT ne paraît pas être tératogène (73) ni associé à des naissances prématurées. Cependant, des troubles hématologiques tels que l'anémie ainsi que des retards de croissance intra-utérin peuvent résulter d'un traitement par AZT chez la mère.

Enfin, la zidovudine triphosphate inhibe la gamma DNA polymérase, enzyme nécessaire à la réplication mitochondriale et pourrait donc avoir un effet néfaste sur les tissus à haute teneur en mitochondries tels que les tissus hépatiques, musculaires, cardiaques ainsi que sur le système de reproduction.

④ **Questions posées suite à la traduction du protocole
ACTG076/ANRS024**

La traduction des résultats de l'essai, en pratique, ne manque pas de poser un grand nombre de questions (59,61)

- Comment, quand et qui traiter ?

Il faut insister sur l'importance du respect du schéma thérapeutique car on ne connaît pas la part respective des 3 interventions : pendant la grossesse, à l'accouchement et chez l'enfant, et nous sommes actuellement incapables de préciser le moment de la transmission virale.

En fait, si on peut commencer l'AZT à tout moment, entre 14 et 34 semaines de gestation, il paraît raisonnable de débiter le traitement vers 6 mois de grossesse. En effet, l'efficacité thérapeutique dans l'essai (11) ne différait pas selon que le début ait eu lieu avant ou après 26 semaines. Par ailleurs, on sait que la transmission materno-foetale avant le 3ème trimestre est exceptionnelle.

Autant que possible, le schéma doit être étendu aux femmes ne répondant pas aux critères de l'essai, bien que l'efficacité soit inconnue dans ses conditions.

Par exemple, on doit proposer l'AZT même si une femme consulte pour la 1ère fois après 34 semaines comme le préconise MANDELBROT : "L'AZT pour toutes les femmes enceintes séropositives pour le VIH-1" (12, 46)

Par ailleurs, une étude américaine non randomisée (5) évaluant l'effet de l'AZT donné chez des femmes enceintes séropositives donne des résultats compatibles avec ceux de l'essai ACTG076/ ANRS024 (1 femme transmettrice sur 26 traitées, soit 4 %)

Or, dans cette évaluation, les patientes incluses présentaient des taux de CD4+ plus bas ($<200/\text{mm}^3$) et aucun des nouveaux-nés n'avaient bénéficié du traitement antirétroviral.

D'autres auteurs donnent les mêmes suggestions (51, 25).

Aussi, se pose la question suivante :

Est-il nécessaire de poursuivre le traitement par AZT chez le nouveau-né, sachant par ailleurs qu'il bénéficie de l'effet antiviral de l'AZT transmis par sa mère encore 24 heures après sa naissance ?

Enfin, cette étude montre l'intérêt de traiter les patientes présentant un déficit immunitaire plus avancé que dans l'essai ACTG076/ANRS024.

Pour le moment, il serait préférable que les décisions relatives au traitement soient prises par le clinicien et les patientes séropositives par le VIH-1 en tenant compte des circonstances particulières à chaque cas ; tout en sachant que chez une patiente très immunodéprimée, il y a, certes, une indication maternelle à traiter, mais que le risque de transmission reste élevé.

Aux USA, un guide d'utilisation de l'AZT pendant la grossesse a été publié (55).

- Problèmes des résistances thérapeutiques.

Des résistances à l'AZT apparaissent lorsque le traitement est prolongé par exemple chez une femme pré-traitée avant la grossesse et elles peuvent être acquises avant ou pendant celle-ci.

Ces résistances à l'AZT chez une femme enceinte séropositive pour le VIH-1 et son enfant ont pour conséquences :

- une diminution de l'efficacité du traitement anti-rétroviral avec une augmentation du risque de transmission materno-foetale du virus.

- un risque de transmission verticale d'un VIH-1 résistant à l'AZT avec apparition rapide d'une immunodépression sévère chez l'enfant (82).

- enfin, nous ne savons pas si la courte exposition des femmes, le temps de leur grossesse, n'induit pas secondairement des résistances, limitant ainsi l'efficacité de l'AZT chez ces patientes lorsqu'elles en auront l'indication thérapeutique.

- Autres implications du traitement par AZT

☞ Chez la mère

La prescription d'AZT pendant la grossesse peut effectivement avoir d'autres implications chez la mère, car son arrêt brutal entraîne une ré-ascension, voire un rebond de la charge virale. La poursuite des anti-rétroviraux après l'accouchement, s'impose lorsque la patiente a une infection avancée et se discute si elle a une tendance à l'immunodépression pendant la grossesse.

Sinon, l'AZT peut être arrêté chez la mère sans inconvénient. En effet, dans l'essai ACTG076/ANRS024 (11), on n'observe pas d'accélération de la chute du CD4+ en post partum chez les mères après l'arrêt de l'AZT. Aussi, l'arrêt ou la poursuite du traitement doit résulter d'une décision individuelle et non d'une recommandation générale.

☞ Chez l'enfant

Chez les enfants exposés à l'AZT, il reste à s'assurer de l'absence d'effets secondaires à distance. Aussi, leur surveillance doit être prolongée d'où l'intérêt de les inclure dans la Cohorte Pédiatrique Française d'enfants nés de mères séropositives.

De plus, les pharmaciens hospitaliers sont tenus de garder à vie les dossiers pour l'AZT délivré chez les femmes enceintes séropositives pour le VIH-1.

Un registre a débuté en France le 01/01/1995.

Aux USA, un protocole ACTG219 est en cours dans le but de fournir une évaluation prospective des enfants ayant été exposés au traitement AZT in utéro ; ils seront suivis jusqu'à l'âge de 21 ans.

Pour finir, rappelons que parmi les nouveau-nés exposés à l'AZT, 70 à 80 % n'auraient pas été contaminés même en l'absence de traitement !

-Protocole ACTG076/ANRS024 et pays en voie de développement

L'étude ACTG076/ANRS024 devrait inciter des essais dans les pays en voie de développement où la prévalence de l'infection par le VIH reste élevée, notamment en Afrique, en tenant compte de l'ensemble des contraintes qui incluent le coût et la mise à disposition ultérieure des produits dans ces pays. Par ailleurs, la tolérance de l'AZT pourrait poser des problèmes, et surtout, l'allaitement pourrait supprimer le bénéfice du traitement (47)

⑤ Conclusion

L'introduction de l'AZT pour diminuer la transmission mère-enfant du VIH est un progrès encourageant.

En France, l'acceptation prophylactique par les équipes médicales et les femmes concernées est excellente.

Près de 90 % des couples mère-enfant reçoivent les 3 phases du traitement depuis avril 1994.

Le taux de transmission globale est passé de 20 % avant l'ère de la Zidovudine à 6 % pour les femmes recevant une prophylaxie depuis 1994.

Il ne faut pourtant pas perdre de vue que la diminution est insuffisante et ne concerne que les femmes enceintes dont l'immunité est conservée.

Actuellement, il importe :

- 1- de comprendre les mécanismes de la protection par l'AZT au cours de la grossesse.
- 2 - de déterminer si le protocole par AZT peut être simplifié après connaissance du moment optimal d'action du traitement permettant d'accroître la compliance (85) de minimiser l'exposition et la potentielle toxicité pour la mère et le nouveau né ; enfin, de minimiser le coût du traitement (31), tout ceci facilitant les essais dans les pays en voie de développement.
- 3 - de préciser les risques et le bénéfice d'un traitement par AZT pendant le premier trimestre

4 - d'évaluer l'efficacité de l'AZT chez les femmes dont les caractéristiques cliniques diffèrent de celles des patientes incluses dans l'essai ACTG076/ANRS024, c'est à dire, les patientes dont le taux de CD4+ est inférieur à $200/\text{mm}^3$ et les patientes sous AZT avant la grossesse susceptibles d'être infectées par des souches virales résistantes.

5 - de faire en sorte que toutes les femmes enceintes VIH + puissent bénéficier de ce traitement par Zidovudine.

Enfin, rappelons qu'il existe toujours un risque pour une mère VIH + de transmettre la maladie à son enfant et pour l'instant celle-ci est toujours mortelle.

Aussi, de nouveaux essais de prévention s'imposent dont les bithérapies ainsi que d'autres stratégies médicales (incluant immunisation active et passive) et obstétricales que nous allons aborder successivement.

② La bithérapie dans la prévention de la transmission materno-foetale

Les résultats de l'essai ACTG076/ANRS024 ont montré l'efficacité de l'AZT administré en fin de grossesse, et ont ouvert la porte à d'autres possibilités de traitement.

① Qu'attendre d'une bithérapie ?

Les combinaisons thérapeutiques ont été envisagées récemment comme stratégies dans la prévention de la transmission materno-foetale du VIH-1, dans le but de renforcer l'action de la Zidovudine en réduisant davantage la charge virale et donc dans l'espoir de diminuer encore, voire d'inhiber totalement la transmission verticale du virus.

Par ailleurs, l'association thérapeutique permet de limiter l'émergence de souches virales résistantes, permettant une action plus durable des traitements anti-rétroviraux associés.

Enfin, ces projets d'association médicamenteuse pourraient être une alternative chez une femme pré-traitée avant la grossesse, le plus logique étant alors de lui proposer une combinaison de traitement qu'elle n'a pas reçue.

② Protocole ANRSW075 AZT-3TC (Lamivudine-Zidovudine)

A ce jour, la Lamivudine est le 2ème traitement anti-rétroviral envisagé dans la prévention de la transmission materno-foetale du VIH-1, après la Zidovudine à laquelle elle est associée dans l'essai ANRSW075 (essai de phase II).

Cet essai observationnel (non randomisé) a débuté en France en décembre 1996 et porte sur la tolérance et l'efficacité virologique de l'association Lamivudine-Zidovudine. Effectivement, le protocole associe la Lamivudine à la Zidovudine à partir de 32 semaines d'aménorrhée et jusqu'à 3 jours après l'accouchement : 150 mg matin et soir.

Secondairement, le nouveau-né bénéficie de la même association de traitement pendant 6 semaines à savoir 2 mg/kg 2 fois par jour de Lamivudine.

Dans cet essai, la Zidovudine est administrée chez la mère et l'enfant selon les recommandations du protocole ACTG076/ANRS024 et doit être interrompue entre la 12ème et la 14ème semaine d'aménorrhée ce qui est rarement respecté et donc devient toléré. (Tableau n°24)

③ Rappels sur la Lamivudine

La Lamivudine est encore nommée la 3 Thiocytidine ou 3TC

Son nom commercial est l'Epivir.

Moyens d'action

La Lamivudine est également un analogue nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse.

In vitro, elle agit en synergie avec la Zidovudine induisant la réversion d'une mutation induite par celle-ci. Aussi, cette association permet le maintien de la diminution de la charge virale à 1 an.

La tolérance à ce traitement est excellente.

Quelques effets indésirables ont été rapportés : céphalées, fatigue, nausées, diarrhée, douleurs abdominales, rares cas de pancréatite, des rashes cutanés et à fortes doses (20 mg/kg/jour) une neutropénie.

Cependant, on note un risque hématologique accru lors de son association avec la Zidovudine : neutropénie si les CD4 + sont $< 200 \text{ mm}^3$

Surveillance des paramètres biologiques sous Lamivudine

Les modalités de surveillance découlent des effets indésirables cités ci-dessus :

- | | | |
|---------------------------------------|---|--------------------------------|
| - NFS | } | |
| - Enzymes hépatiques et pancréatiques | } | à effectuer très régulièrement |
| - créatinémie | } | |

	GROSSESSE	ACCOUCHEMENT	NOUVEAU-NE
AZT	à partir de 14 SA au plus tard à l'introduction 3 TC 100 mg x 5/j	2mg/kg/IVD 1mg/kg/heure	2mg/kgx 4/j (6 semaines)
3TC	à partir de 32 SA 150 mg x 2 j		2 mg/kg x 2/j (6 semaines)

Tableau N°24 : Essai ANRSW075 ; association AZT-3TC

Présentation et administration

La Lamivudine est disponible sous forme de comprimés dosés à 300 mg

Il existe une forme pédiatrique en sirop dosée à 10mg/ml de principe actif en flacon de 150 ml

④ **Que penser des autres traitements anti-rétroviraux ?**

Les autres analogues nucléosidiques inhibiteurs de la Transcriptase Inverse que sont le ddi (Videx*), le ddc (Hivid*) et la Stavudine ou D4T (Zérit*) n'ont pas fait l'objet de suffisamment d'étude concernant leur toxicité et leur efficacité chez la femme enceinte (13, 71)

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (Nivérapine : Viramine*, Pyridone, Zoviride, Delavirdine) entraînent une chute rapide mais transitoire de la charge virale. Ils pourraient ainsi jouer un rôle dans la réduction du risque de la transmission marterno-foetale du VIH-1, en particulier s'ils sont administrés pour une période limitée juste avant la naissance.

Cependant, leur toxicité doit encore être évaluée avant d'envisager une évaluation de leur efficacité dans cette indication.

Enfin, les inhibiteurs de la protéase (Ritonavir : Norvir*, Indinavir : Crixivan*, Saquinavir : Invirase*) dont l'action anti VIH-1 se fait par inhibition du clivage des protéines nécessaires à la création de nouveaux virions, sont contre-indiqués pendant la grossesse, en dehors d'essais, compte tenu de leur interaction avec le Cytochrome P450, des risques d'hyperbilirubinémie néonatale et surtout de leur pouvoir tératogène.

Au total : Ces perspectives de bithérapie sont séduisantes. Cependant, elles devront tenir compte du rapport risque/bénéfice pour l'enfant qui est encore inconnu. L'utilisation des inhibiteurs non nucléosidiques constitue une bonne approche stratégique à évaluer.

b- Immunothérapie

❶ Réponse immunitaire maternelle et transmission materno-foetale du VIH-1.

La grande majorité des anticorps maternels générés lors de l'infection par le VIH-1 est dirigée contre les épitopes des glycoprotéines d'enveloppe gp120 et gp 140 comme chez toute personne séropositive.

La réponse immunitaire à la gp120, induit la production d'au moins 2 classes d'anticorps neutralisants.

- Anticorps antiboucle V3 de la gp20

Une classe d'anticorps est dirigée contre l'épitope de la 3ème région hypervariable de la gp120 (boucle V3) (figure 4)

Ces anticorps apparaissent tôt après l'infection et semblent diminuer secondairement lors de l'émergence de mutants résistants.

Des études ont abordé le rôle éventuellement protecteur de ces anticorps maternels vis-à-vis de la transmission du VIH-1 à l'enfant. Des résultats contradictoires ont été obtenus.

En effet, SCARLETTI G. (69) suggère un rôle protecteur des anticorps maternels neutralisants contre des isolats primaires de VIH-1.

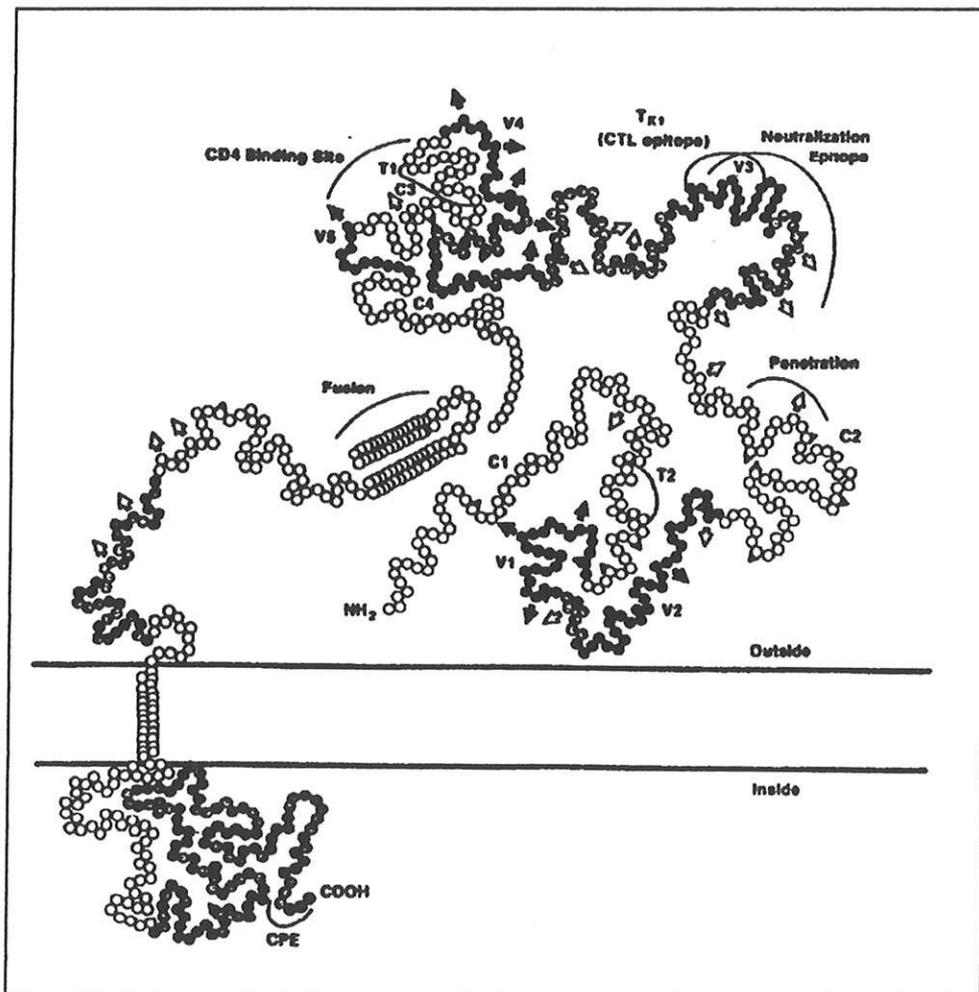


Figure N° 4: Structure de la gp 120 (protéine d'enveloppe du VIH)

HUSSEN R.N. (36) ne trouve pas de corrélation entre un faible taux d'anticorps neutralisants et un risque accru de transmission materno-foetale du VIH-1.

KHOURI Y.F. (37) révèle que les titres d'anticorps maternels (anti-gp120 ou plus spécifiquement dirigés contre la boucle V3 de cette même glycoprotéine) ne sont pas significativement différents chez les femmes transmettrices et non transmettrices.

Une étude Africaine (66) donne les mêmes résultats.

Enfin, d'autres auteurs tels que LALLEMANT M. (42) supposent que des titres élevés en anticorps maternels anti-boucle V3 de la gp120 et anti gp 41 dosés à l'accouchement, favoriseraient le passage du virus vers le fœtus.

- Anticorps anti-site de fixation des CD4+

Une deuxième classe d'anticorps maternels apparaît plus tard au cours de l'infection virale et semble avoir un grand pouvoir neutralisant.

Ces anticorps interfèrent avec la liaison de la gp120 et le récepteur CD4+ et sont nommés anticorps anti-site de fixation CD4+.

Un déficit en ces anticorps est associé à une progression de la maladie à VIH-1 chez l'adulte.

Ces anticorps sont prédominants pendant la phase asymptomatique et absents lors de la maladie SIDA.

KHOURI Y.F. (37) s'est penché sur leur rôle dans la transmission verticale et suggère une corrélation entre le faible titre plasmatique des anticorps anti-site de fixation des CD4+ et le risque de contamination de l'enfant.

② Immunothérapie appliquée à la femme enceinte séropositive pour le VIH-1

① **Immunothérapie passive**

a) Immunoglobuline anti VIH-1 : IgG anti VIH-1

Ces immunoglobulines anti-VIH-1 administrées par voie intra-veineuse ont montré leur innocuité pendant la grossesse.

De plus, il est certain qu'elles traversent la barrière placentaire.

Leur efficacité a été démontrée par VITTECOQ chez des patients en phase SIDA recevant du plasma anti-VIH-1 inactivé par la chaleur, avec un effet favorable sur l'évolution de leur maladie.

Cependant, l'efficacité de ces immunoglobulines, en terme de réduction de la transmission marterno-foetale du VIH-1 n'a pas été prouvée.

Par ailleurs, signalons un obstacle majeur dans le développement éventuel d'une immunothérapie passive : la modification structurelle de la gp120 et en particulier de la région V3, au cours de l'infection chez une même patiente, par mutation dans le génome virale.

Aussi, VITTECOQ estime que l'immunothérapie passive est efficace mais seulement tant qu'elle dure. En effet, il a constaté que 1 à 2 mois après l'arrêt du traitement, l'état des malades traités avec des anticorps empire (81).

Aussi, il est possible que des injections d'anticorps en fin de grossesse protègent le fœtus.

b) Immuno-adhésines ou CD4+-IgG

Ce produit semble nettement plus intéressant que les immunoglobulines anti VIH-1. Cette immunoglobuline CD4-IgG se fixe sur la glycoprotéine membranaire gp120 du VIH-1, empêchant alors la liaison de celle-ci au récepteur CD4+-lymphocytaire.

Elle passe la barrière placentaire de façon active et a une demi-vie longue contrairement à la molécule CD4+ soluble (86).

Elle a montré une activité antivirale in vivo chez l'animal (84). Aussi, la CD4-IgG est un bon candidat comme médicament préventif de la transmission materno-foetale du VIH-1 malgré un coût probablement très important.

Des études cliniques seront nécessaires pour régler les problèmes d'efficacité, de tolérance de cette molécule.

c) Interféron alpha

L'interféron alpha, molécule endogène intervenant dans la réponse immunitaire, est retrouvé dans le liquide amniotique et est produit au niveau du placenta.

Malheureusement, l'interféron alpha exogène ne passe quasiment pas la barrière placentaire chez l'animal et pas du tout chez les femmes aux doses thérapeutiques utilisées.

Il semble donc devoir être abandonné dans l'indication qui nous intéresse ici.

Au total, l'immunisation passive peut renforcer l'action des traitements anti-rétroviraux en permettant une restitution du système immunitaire maternel et donc trouver une bonne indication dans les stratégies de prévention de la transmission materno-foetale du VIH-1.

Cependant, plusieurs problèmes se posent :

- la sélection des donneurs,
- le coût des immunoglobulines
- le danger potentiel de transmission d'un agent pathogène autre que le VIH-1.
- le moment optimal d'administration de l'immunothérapie pendant la grossesse.

Les essais d'immunothérapie prophylactique sont en cours aux Etats-Unis et en Afrique.

② L'immunothérapie active

L'immunisation active de la mère par des vaccins est une approche thérapeutique attractive puisqu'elle induirait une immunité maternelle plus durable et pourrait également induire une immunité foetale. Le but serait de susciter la production d'anticorps neutralisants maternels.

Cependant, la grossesse n'est pas appropriée pour l'immunothérapie active puisque l'effet optimal de celle-ci met 6 mois à se développer.

Par ailleurs, initialement, il peut exister un risque de réactivation du VIH-1 chez la mère par stimulation immunitaire avec intensification de l'expression virale, exposant alors le fœtus à un risque accru de contamination.

Enfin, l'administration du vaccin au début de la grossesse devrait être évitée en raison d'un risque tératogène.

Plusieurs programmes en phase I de vaccination des nouveau-nés de mères infectées par le VIH-1 ont été menés aux Etats-Unis.

Mais aucun programme de vaccination en phase III n'est prévu à court terme aux Etats-Unis et en Europe.

2 - Stratégies obstétricales

La transmission materno-foetale du VIH-1 s'effectuerait en fin de grossesse et dans 2/3 des cas pendant le travail et/ou l'accouchement.

Il existerait 3 modalités de transmission virale à cette période de la grossesse :

- Voie transplacentaire par le biais de micro-transfusions materno-foetales favorisées par les contractions qui augmenteraient le passage de cellules maternelles infectées ou de particules virales libres vers le fœtus.

- Par voie ascendante des cellules infectées ou particules virales à partir de la filière génitale.

- Par contact direct avec les sécrétions cervicales et le sang maternel au cours du passage dans la filière génitale.

C'est donc essentiellement sur ces deux dernières modalités de transmission que s'axent les stratégies obstétricales visant à réduire la contamination de l'enfant.

a) Modalités d'accouchement : césarienne contre voie basse

Le débat sur la césarienne prophylactique avant tout début de travail a été lancé après l'étude de GOEDERT (29) suggérant dans le cadre d'une grossesse gémellaire, une moindre contamination du 1er jumeau dont la mère était césarisée.

Cependant, des résultats contradictoires ont été rapportés et à ce jour, la question de la césarienne n'est pas résolue.

- Une méta-analyse réalisée par VILLARI (80) en 1993 incluant 6 études de cohorte s'est penchée sur la relation entre le mode d'accouchement et la transmission materno-foetale du VIH-1.

Elle semble montrer une diminution de la contamination de l'enfant, faible mais significative, lorsque l'accouchement a lieu par césarienne (20,2 % versus 14 %)

Cependant, dans cette étude, les auteurs ne tiennent pas compte des autres facteurs de risques de transmission (statut maternel, durée de la rupture des membranes...)

- La dernière Etude Collaborative Européenne en 1994, sur 1012 enfants montre que le taux de transmission est de 17,6 % et 11,6 % respectivement en cas d'accouchement par voie basse et par césarienne (24).

De plus, les patientes qui avaient accouché par césarienne étaient à un stade plus avancé de la maladie ; ce qui pourrait encore sous-estimer le rôle protecteur de ce mode d'accouchement.

Par ailleurs, l'étude ne relève pas de différence significative du risque de transmission materno-foetale entre césarienne réalisée en urgence et césarienne programmée d'une part, et entre accouchement simple et par extraction instrumentale d'autre part.

- Une autre méta-analyse réalisée en 1994 par DUNN D.T. (21) ne retrouve pas de différence significative entre les 2 modes d'accouchement.

Plus récemment en 1995, une étude Nationale prospective réalisée en Allemagne par KIND C. (38) ne montre pas de corrélation entre le taux de transmission materno-foetale du VIH-1 et une césarienne programmée.

Enfin, en 1996, TOVO P.A. (78) donne des résultats compatibles avec l'Etude Européenne Collaborative, ce après avoir pris en compte les autres facteurs de risques (Statut maternel, Drogues IV...)

Au total, il n'existe actuellement aucune donnée fiable permettant d'affirmer l'effet préventif de la césarienne par rapport à l'accouchement voie basse dans la transmission verticale du VIH-1.

Néanmoins, il semble logique d'envisager une réduction de celle-ci, par césarienne, permettant d'éviter alors la contamination de l'enfant au travers de la filière génitale.

Il est licite de penser qu'une césarienne programmée puisse réduire encore le risque de transmission du VIH-1 par :

- diminution de la transmission virale in utéro par voie sanguine, facilitée par les contractions utérines en cours du travail.

- diminution de la contamination par voie ascendante favorisée par un délai de rupture des membranes, supérieur à 4 heures.

- enfin, absence de passage de l'enfant dans la filière génitale, au contact du sang et des sécrétions maternelles infectées.

Evidemment, cette stratégie préventive périnatale n'aura aucune incidence sur la contamination du fœtus in utero, au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, représentant à peu près 30 % de la transmission virale.

Par ailleurs, la césarienne augmente la morbidité maternelle avec un risque accru d'infections, exposant la femme dont les CD4+ sont inférieurs à 200/mm³. Et ce mode d'accouchement reste plus hémorragique que la voie basse.

Enfin, nous ne savons pas si une césarienne itérative a réellement un bénéfice sous prophylaxie par AZT.

Aussi, le rôle de ce mode d'accouchement dans la prévention de la transmission materno-foetale du VIH-1 devra être clarifié par une étude prospective randomisée en double aveugle et multicentrique, actuellement en cours (protocole ANRS 050).

Donc à ce jour, la césarienne systématique ne paraît pas devoir être proposée en dehors d'un essai de traitement. Elle pourra cependant être indiquée en cas de non progression de la présentation à dilatation complète, pour éviter une extraction instrumentale difficile.

b) Réduction du délai de la rupture des membranes

Comme pour d'autres infections périnatales telles que l'herpès virus, le délai de la rupture des membranes avant la délivrance semblerait favoriser la contamination de l'enfant par le VIH-1 par voie ascendante à partir de la filière génitale.

De plus, une étude Américaine réalisée par KUHN en 1994 (41) suggère une plus grande fréquence de rupture prématurée des membranes parmi les patientes VIH +.

Récemment, SHELDON H. (70) a suggéré un risque de transmission virale accru de 25 % lorsque la délivrance survient plus de 4 heures après la rupture de la poche des eaux contre 14 % dans ce délai et évoque une augmentation du risque au fur et à mesure que l'on s'éloigne de ce dernier. Selon MINKOFF H. (54), dans ce contexte, les femmes dont les CD4+ sont inférieurs à 20 % sont alors plus exposées à la contamination de leur enfant.

Actuellement, les données épidémiologiques ne sont pas suffisantes pour confirmer le rôle précis de la rupture des membranes dans la transmission verticale du VIH-1. Mais cette éventualité nous permet de réévoquer le rôle bénéfique de la césarienne itérative et d'aborder l'utilisation de désinfectants vaginaux en période périnatale.

c) Désinfection locale cervico-vaginale en période périnatale

Des études ayant pour objectif la mesure de l'efficacité des lavages vaginaux à l'aide de produits virucides effectués au moment de l'accouchement sont actuellement en cours.

Ces lavages représentent une stratégie de prévention non coûteuse, non invasive, simple et pourraient être facilement associés à des traitements anti-viraux (53,62).

Cependant, il est fondamental que le produit utilisé ne crée pas d'inflammation des muqueuses facilitant alors la libération, dans le tractus génital, de particules virales libres et de cellules infestées par le VIH-1.

L'utilisation d'agents microbicides pendant la période périnatale a déjà été étudiée.

- Effectivement, BURMAN (7) a montré qu'un lavage vaginal avec de la Chlorexidine (2g/l, 0,2%) répété toutes les 6 h pendant le travail et jusqu'à l'accouchement réduisait le taux d'infection néonatale à streptocoque B.

Les effets secondaires de ce produit semblent rares dans cette étude : quelques réactions allergiques et des irritations vaginales chez la mère et aucun effet indésirable chez le nouveau-né.

La Chlorexidine serait aussi capable de neutraliser in vivo le VIH-1 mais à des concentrations supérieures ou égales à 0,2 % (32).

Cependant, son pouvoir neutralisant dans le vagin n'est pas connu.

- Egalement, d'autres agents tels que le Chlorure de Benzalkonium et le Nonoxynol 9 ont été étudiés dans la prévention des maladies sexuellement transmissibles et notamment du VIH.

Le Chlorure de Benzalkonium inactive le VIH in vitro en interférant avec la Transcriptase Inverse. Pour être efficace, il doit être en contact avec les sécrétions génitales au moins 5 minutes, et à une concentration supérieure à 0,05 %. Ce produit ne présente pas de toxicité pour la peau ou les muqueuses ; cependant, il serait responsable d'une cytotoxicité in vitro (83).

Le Nonoxynol 9 inactive de même le VIH-1 in vitro. Une étude prospective randomisée, en double aveugle, réalisée chez des prostituées de Nairobi en 1992 (39) suggère que cet agent serait responsable d'ulcères vaginaux et de vaginite quand il est utilisé de façon prolongée ou répétée. Enfin, cette étude ne démontre pas que le Nonoxynol 9 (en éponge vaginale contraceptive) permette une réduction du risque d'infection par le VIH parmi les femmes hautement exposées à ce virus.

La Bétadine inactive le VIH-1 rapidement (32) à condition que sa teneur en Povidone-Iodine soit au moins égale à 0,5 %.

Sur le plan pratique

Dans l'attente des résultats de désinfection du tractus génital inférieur de la mère dans la prévention de la transmission verticale du VIH-1, les obstétriciens appliquent leur propres protocoles (68).

Par exemple, à la maternité de Baudelocque Port Royal (Paris), le vagin des femmes séropositives est désinfecté avec du Chlorure de Benzalkonium à 0,1 % au début du travail, que les membranes soient intactes ou non, puis toutes les 4 heures, enfin à la phase expulsive au moment de l'installation en position d'accouchement (34).

d) Autres précautions obstétricales pour réduire la transmission materno-foetale du VIH-1.

Tous les gestes pouvant provoquer des micro-lésions cutanées doivent être prohibés

- amniocentèse, cordocentèse, amnioscopie
- version par manoeuvre externe
- pose d'électrodes céphaliques sur le scalp du foetus
- mesure du pH au scalp

- lésions cutanées au moment de la rupture artificielle de la poche des eaux ou lors de la pose de ventouses.

Il faut éviter, par ailleurs, dans la mesure du possible :

- épisiotomies,
- déchirures périnéales
- extractions instrumentales.

**B - PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE DU VIH-1 :
PRISE EN CHARGE DE L'ENFANT NE DE MERE SEROPOSITIVE POUR LE
VIH-1**

1 - Les soins de l'enfant à la naissance

Les soins donnés à l'enfant né de mère séropositive (HIV-1) doivent être prudents (34) :

- la désobstruction sera la moins traumatisante possible afin de ne pas créer des lésions muqueuses.

- aucune injection intra-musculaire, aucun prélèvement au talon ne seront faits avant que l'enfant ne soit débarrassé de toute trace de sang maternel.

- certains auteurs insistent sur l'intérêt de nettoyer le cordon à l'aide d'hypochlorite de sodium (Dakin) ou de Bétadine ou de Chlorure de Benzalkonium (34) avant de le couper et de baigner l'enfant dans la même solution avant de faire les soins.

- enfin, les soins oculaires classiques seront appliqués.

2 - Traitement anti-rétroviral

a) Traitement par AZT

Comme nous l'avons déjà cité, le protocole ACTG076/ANRS024 validé en février 1994 dans la transmission materno-foetale du VIH-1, inclut la prescription d'AZT chez l'enfant (11).

En effet, le nouveau-né bénéficiera de Rétrovir*, selon le protocole suivant :

- début du traitement entre la 8ème et la 12ème heure de vie.
- à la posologie de 2 mg/kg toutes les 6 heures
- par voie orale en sirop
- pour une durée de 6 semaines

Les contre-indications de la mise en route de ce traitement chez l'enfant sont identiques à celles de la mère :

- anémie < à 8 g/100ml
- neutropénie < à 1 000/mm³
- ALAT > à 2,5 la normale
- Créatinine > à 130 µmoles/l

La surveillance biologique est la suivante :

- NFS, plaquettes et bilan hépatique (avec bilirubinémie), à la naissance, à une semaine puis tous les 15 jours pendant le traitement.

Enfin, rappelons que dans l'essai ACTG076/ANRS024 le traitement par AZT a été bien toléré par les enfants, sans toxicité significative à court terme, à l'exception d'anémies modérées corrigées à 6 semaines après l'interruption du traitement.

b) Traitement par Zidovudine-Lamivudine

L'essai ANRSW075 actuellement en cours associe à la Zidovudine administrée au nouveau-né selon le protocole ACTGO76, la Lamivudine avec le schéma suivant :

- début du traitement entre la 8ème et la 12ème heure de vie,
- à la posologie de 2 mg/kg 2 fois par jour,
- par voie orale en sirop (1 ml = 10mg),
- pour une durée de 6 semaines.

Bien évidemment, les effets secondaires de ces traitements anti-rétroviraux sont inconnus à distance. Aussi, il est capital d'inclure les enfants nés de mère séropositives VIH-1, dans la Cohorte Pédiatrique Française.

Les contre-indications de mise en route du traitement par la Lamivudine associé à la Zidovudine dans le cadre de l'essai ACTGW075, sont identiques à celles rencontrées dans l'essai ACTG076, mais auxquelles s'ajoutent :

- Plaquettes sanguines $< 50\ 000/\text{mm}^3$
- Lipasémie $> 1,5$ fois la normale

Quant à la surveillance biologique de l'enfant sous bithérapie, elle inclut NFS, plaquettes, transaminases, bilirubinémie, lipasémie et créatinémie à contrôler régulièrement et de façon rapprochée.

3 - Mode d'allaitement du nouveau-né

En période post-natale, le nouveau-né est exposé de nouveau à un risque de contamination virale par le biais de l'allaitement maternel.

Effectivement, ce dernier exposerait l'enfant à un risque surajouté de 14 % si sa mère présentait une infection à VIH avant la grossesse et s'élèverait à 29 % si la séroconversion maternelle se faisait au cours de l'allaitement (22).

Des auteurs (49,74) suggèrent que le risque de contamination post natale est d'autant plus élevé que la durée de l'allaitement est plus longue.

Aussi, il est possible que le risque ne soit pas le même pendant toute la période de l'allaitement: il serait plus élevé au début du fait d'une charge virale plus élevée dans le colostrum.

- En Afrique, la quasi totalité des nouveau-nés sont allaités, expliquant en partie les taux plus élevés de transmission materno-foetale du VIH-1

- Par ailleurs, les pays où la prévalence de l'infection à VIH-1 est la plus élevée sont aussi les pays où le taux de mortalité infantile est le plus haut et où l'absence d'allaitement maternel s'associe à un risque accru de mortalité chez tous les enfant y compris les non infectées par le VIH-1

Ceci, pour montrer que l'on ne peut, dans le cadre de la prévention de la transmission virale décourager l'allaitement parmi les groupes à risque car l'on s'expose à décroître l'allaitement parmi les femmes non infectées, exposant alors de nombreux enfants aux autres infections (diarrhée, infections pulmonaires...) - (43, 79).

Aussi, il importe de distinguer les populations et d'appliquer des recommandations individuelles adaptées (35).

Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (1) insiste sur l'importance de mettre en balance le risque d'infection à VIH-1, imputable à l'allaitement au sein et le risque de mortalité dû à d'autres causes.

Il a été élaboré dans chaque pays des directives bien précises pour faciliter l'évaluation de la contamination particulière à chaque femme.

Actuellement, l'allaitement maternel est contre-indiqué dans les pays développés ou existe, sans risque pour l'enfant dont la mère est séropositive, l'alternative du lait maternisé. Dans les pays en voie de développement, l'OMS continue à promouvoir et à favoriser l'allaitement au sein. Cependant, il serait peut être favorable de réduire la durée de celui-ci à défaut de le supprimer totalement.

C - CONCLUSION

Il est évident que de gros progrès ont été réalisés dans la connaissance des mécanismes, du moment et des facteurs de risque de la transmission materno-foetale du VIH-1.

- Ces données ont contribué à entreprendre des essais pour réduire celle-ci.
- Actuellement, seul le traitement par AZT selon le protocole ACTG076 a été validé permettant de réduire de 2/3 la contamination de l'enfant , ce qui est beaucoup mais encore insuffisant puisque la maladie à VIH-1 reste mortelle.

Aussi, d'autres stratégies de prévention telles que la bithérapie par AZT-3TC, ainsi que l'immunothérapie ouvrent la porte à de nouveaux espoirs de voir encore réduire ce risque.

TROISIEME PARTIE :

**CONDUITE PRATIQUE FACE A UNE FEMME
ENCEINTE SEROPOSITIVE POUR LE VIH-1**

A - PRISE EN CHARGE INITIALE D'UNE FEMME ENCEINTE SEROPOSITIVE POUR LE VIH-1

La plupart des femmes séropositives connaissent leur infection avant leur grossesse et certaines d'entre elles désirent effectivement être enceintes.

Si elles font part de leur souhait à leur médecin infectiologue, la grossesse leur est fortement déconseillée dans l'état actuel de nos connaissances et surtout des possibilités thérapeutiques qui exposent toujours le nouveau-né à une contamination verticale par le VIH-1.

Par ailleurs, il est possible que la patiente soit confrontée à un résultat positif d'une sérologie à VIH-1 réalisée de façon systématique en début de grossesse.

1 - Annonce d'une séropositivité pour le VIH-1 chez une femme enceinte

Cette situation pose le triple problème de la découverte de l'infection et de ses risques pour la mère, du risque d'infection du partenaire, du risque de transmission à l'enfant, avec la question du choix de l'issue de la grossesse (20).

L'annonce du résultat positif doit, bien entendu, être faite par un médecin lors d'un entretien particulier au cours duquel des informations seront données sur la maladie.

Il est souvent utile de faire appel à un confrère dont l'expérience du VIH-1 est confirmée, pour le premier entretien.

Le médecin n'annonce pas de son propre chef ce résultat au conjoint ou au partenaire.

Par contre, il pourra le faire avec l'accord de la patiente en sa présence. Il faudra alors rechercher la maladie chez le partenaire et les enfants déjà nés.

2 - Entretien avec la femme enceinte séropositive pour le VIH-1

Quelque soit la position de la patiente vis-à-vis de la connaissance antérieure ou non de son statut sérologique, il est fondamental de l'informer, si possible avec son conjoint. Cette information sera réalisée dans le cadre d'une consultation médicale et sera adaptée au niveau social, culturel, intellectuel et ethnique du couple.

Elle portera sur l'infection par le VIH-1 et sur le risque de transmission materno-foetal adapté au statut clinique, immunologique et virologique de la patiente, si ceux-ci sont déjà connus ; de plus, seront évoquées les stratégies actuelles pour réduire ce risque et toute particulièrement le traitement anti-rétroviral en soulignant le risque résiduel de transmission du virus au nouveau-né ainsi que la méconnaissance des conséquences à long terme de cette thérapeutique pour la mère et son enfant.

Parallèlement, cet entretien permettra de préciser :

- les conditions sociales, conjugales et familiales de la femme.
- le statut sérologique, clinique et social du père.
- le désir du couple quant à la poursuite ou non de la présente grossesse.

3 - Mise au point sur la maladie à VIH-1 de la femme enceinte

Cette mise au point est fondamentale puisqu'elle permettra aux médecins infectiologues et obstétriciens de conseiller au mieux leur patiente quant à l'issue de la grossesse. Rappelons que 94 femmes séropositives sur 100 connaissent leur maladie avant d'être enceintes et sont donc, dans la majorité des cas, suivies par un infectiologue. Aussi, ce dernier peut d'emblée se faire une opinion sur l'issue recommandée de la présente grossesse et en faire part au couple.

Dans tous les cas, un bilan sera effectué de façon à préciser le statut clinique et biologique de la femme, contemporain du début de la grossesse.

a - Bilan clinique

Il se doit d'être complet, à la recherche de signes liés au VIH-1 (Classification CDC).

Insistons sur l'importance d'un examen gynécologique et tout particulièrement de frottis cervico-vaginaux à la recherche de lésions dysplasiques du col puisque l'association entre infection par le VIH-1 et cancer cervical intra-épithélial (CIN) a été signalée. Rappelons, par ailleurs que la grossesse est une situation à risque puisqu'elle expose à une aggravation de ces lésions. Aussi, la présence de celles-ci constituent un argument supplémentaire pour une interruption de la grossesse.

b - Bilan biologique

Il comprend (18) :

(tableau n° 25)

- une numération formule sanguine et plaquettaire,
- une numération des lymphocytes CD4+, (en pourcentage et en valeur absolue)
- un bilan hépatique (transaminases et gamma GT)
- des sérologies (syphilis, hépatite C et B, toxoplasmose, cytomegalovirus)
- une charge virale VIH
- l'intradermo-réaction à la tuberculine ainsi que la réalisation d'un cliché radiologique thoracique ne sont pas effectués en début de grossesse sauf s'il existe des arguments cliniques, biologiques pouvant faire évoquer une maladie tuberculeuse.

D'autres examens seront prescrits en fonction de la clinique, des antécédents personnels de la patiente et de son traitement en cours.

Après avoir pris en compte les résultats de ces bilans, notamment de la charge virale plasmatique, du taux de CD4+/mm³, du statut clinique de la mère ainsi que de son milieu social et familial, la décision médicale concernant l'issue de la grossesse sera proposée au couple.

Examens recommandés	Bilan initial	CD4 >500 Bilan tous les 6 mois	CD4 entre 500 et 200 Bilan tous les 3 mois
Sérologie VIH (Western Blot)	+		
NFS, Plaquettes	+	+	+
Lymphocytes CD4	+	+	+
Transaminases, Gamma GT	+		
Sérologie : syphilis * Hépatite B et C, Toxoplasmose CMV	+	Selon le résultat du bilan initial	Selon le résultat du bilan initial
IDR à la Tuberculine (10 U)	à 6 mois de grossesse		
Radiographie du thorax	à 6 mois de grossesse		
Charge Virale		+	+ ** fonction de l'évolutivité et de la mise en route d'un traitement
	+		

* Il n'existe aucun consensus établi sur l'attitude à avoir vis à vis du contrôle des sérologies Hépatite B, C et syphilis au cours de la grossesse. Aussi, selon le contexte et les conduites à risque (partenaire toxicomane...) ces sérologies seront à recontrôler.

** La charge virale doit être réalisée 2 fois par an, sauf en cas d'évolutivité et/ou de mise en route d'une traitement anti-rétroviral.

Tableau n° 25 : Suivi clinique et Biologique d'un patient séropositif pour le VIH, adapté à la femme enceinte

4 - Décision de l'issue de la grossesse

La décision médicale (9) ne peut se faire qu'après l'analyse de chaque cas particulier, en gardant bien à l'esprit que la décision sera celle de la patiente. Prendre la décision de conseiller la poursuite de la grossesse ou au contraire de l'interrompre, n'est pas évident. En effet, il existe souvent un conflit entre les intérêts particuliers d'une mère, d'un couple, qui, précisément parce qu'ils sentent leur vie menacée, souhaitent un enfant, et ceux d'une société qui ne tient pas à prendre en charge ces futurs enfants malades et/ou orphelins.

Aussi, le médecin devra tenter de donner un conseil humain, adapté à la situation particulière de la patiente tant sur le plan social que médical.

Le stade de la grossesse intervient également beaucoup dans la décision médicale. Effectivement, tant sur le plan médical que législatif, il est beaucoup plus facile d'interrompre une grossesse précoce que plus avancée.

Insistons, par ailleurs, sur les traitements anti-rétroviraux dont peut bénéficier la patiente et en particulier sur une tri-thérapie incluant une anti-protéase puisque cette dernière est actuellement une contre-indication à la poursuite d'une grossesse (action tératogène). De plus, son arrêt ne pourrait avoir qu'un impact délétère sur l'évolution de la maladie maternelle. Aussi un tel traitement ne peut qu'inciter le médecin à négocier l'arrêt de la grossesse avec la patiente.

Sur le plan pratique, s'il existe un désir de grossesse, autant que celle-ci survienne chez une patiente asymptomatique dont les CD4+ sont supérieurs à $500/\text{mm}^3$, et la charge virale faible. Le risque de transmission materno-foetale sera bas, la prescription d'AZT se fera dans les conditions du protocole ACTG076/ANRS024 ; enfin, l'espérance de vie maternelle sera encore importante.

Après avoir informé clairement la patiente ou le couple sur la maladie à VIH, sur les risques de contamination de l'enfant, sur le devenir ultérieur de celui-ci contaminé ou non, et après lui avoir fait part de la décision médicale, la poursuite ou l'arrêt de la grossesse sera envisagée.

Si la femme désire suspendre sa grossesse, elle pourra alors bénéficier d'une interruption médicale ou volontaire de cette dernière selon qu'elle excède ou pas 10 semaines.

Enfin, si la patiente souhaite mettre au monde son enfant, sa prise en charge devra être assurée par une équipe multidisciplinaire faisant intervenir gynéco-obstétriciens et sages femmes, infectiologues, pédiatres, psychologues et assistants sociaux, et ce quelle que soit la décision médicale.

B - PRISE EN CHARGE ET SUIVI D'UNE FEMME ENCEINTE SEROPOSITIVE POUR LE VIH-1

Parmi les mères séropositives pour le VIH-1 qui poursuivent une grossesse, 90 % sont asymptomatiques (avec un taux de CD4+ supérieur à 400/mm³). La grossesse ne semble pas aggraver l'évolution de l'infection virale lorsque celle-ci est peu évoluée

Inversement, la maladie à VIH-1 n'augmente pas le taux de malformation, de prématurité et d'hypotrophie.

Le suivi et la prise en charge de ces patientes imposent une étroite collaboration entre gynéco-obstétriciens et infectiologues.

1 - Prise en charge et suivi médical

La prise en charge médicale est assurée le plus souvent par un infectiologue qui connaît la patiente 9 fois sur 10 tant sur le plan médical que psychosocial, facilitant ainsi le suivi.

a - Suivi clinique et biologique

Ce suivi est identique à celui réalisé chez toute personne séropositive pour le VIH-1 (18) - (Tableau). Le médecin doit revoir régulièrement sa patiente de façon à :

- apprécier le retentissement de l'infection par le VIH-1 sur le système immunitaire maternel ;
- quantifier la charge virale qui constitue un élément essentiel pour la mère et pour son enfant ;
- débiter en temps utile un traitement anti-rétroviral (hormis les antiprotéases) ;
- réaliser une surveillance des effets secondaires spécifiques à chaque classe d'anti-rétroviraux ;
- débiter également en temps utile un traitement préventif des infections opportunistes ;
- enfin, établir avec la patiente, son gynéco-obstétricien et son médecin traitant, une relation de confiance de façon à faciliter ce suivi et l'observance des traitements quelque soit le moment de leur institution.

b- Prophylaxie des maladies opportunistes

La prophylaxie des maladies opportunistes au cours de la grossesse a les mêmes indications que chez toute personne atteinte de la maladie à VIH-1 et présentant un déficit immunitaire notable (18).

Les prophylaxies primaires habituellement discutées chez la femme enceinte sont celles de :

- la pneumocystose,
- la toxoplasmose,
- la tuberculose,
- des infections fongiques sévères.

Pour mettre en route de tels traitements, le médecin doit apprécier au cas par cas, les rapports bénéfice/risque maternel et foetal.

En pratique, un risque potentiel tératogène ou foetotoxique ne doit pas occulter un risque réel d'infections opportunistes.

Aussi, la prophylaxie de la pneumocystose par le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (Bactrim*) et la Dapsone (Disulone*) ou les aérosols de pentamidine (Pentacarinat*) ainsi que la prophylaxie de la tuberculose par l'Isoniazide (Rimifon*) doit être réalisée lorsqu'elle est indiquée.

En particulier, le Bactrim * est le médicament de choix dans la prophylaxie primaire de la pneumocystose pendant la grossesse, parce qu'il n'est ni embryotoxique, ni foetotoxique chez l'homme et en raison de son activité sur le toxoplasme.

L'acide folinique lui est systématiquement associé en raison de ses effets secondaires hématopoïétiques.

Enfin, la prescription d'un traitement antifongique (Fluconazole : Triflucan* ; Amphotéricine B : Fungizone*) par voie systémique sera mis en place avec beaucoup de surveillance, face à des infections fongiques vaginales extensives et/ou récidivantes.

c - Traitement anti-rétroviraux et grossesse

Avant l'introduction de tout traitement anti-rétroviral au cours d'une grossesse, dans l'optique d'une réduction du risque de transmission materno-foetale du VIH-1 et/ou si le statut clinique, immunologique et surtout virologique de la mère motive cette thérapeutique, il est fondamental que la patiente soit informée clairement des risques et des bénéfices d'un tel traitement.

En effet, rappelons qu'actuellement seul l'AZT, selon le protocole ACTG076/ANRS024, a été validé pour réduire le risque de contamination foetale, et non pour le supprimer totalement. Son mécanisme d'action au cours de la grossesse reste à préciser ainsi que ces effets à long terme sur le foetus.

Par ailleurs, ce traitement expose à l'émergence de souches virales résistantes à l'AZT avec un risque d'aggravation de la maladie maternelle, facilitant ainsi la transmission verticale d'un virus résistant au Rétrovir* et donc plus agressif.

Enfin, l'efficacité de l'AZT chez les femmes dont les caractéristiques diffèrent de celles des patientes incluses dans l'essai ACTG076/ANRS024 n'est pas encore précisée.

Le médecin se doit de recommander le Rétrovir* chez tout femme enceinte séropositive pour le VIH-1 en l'informant clairement des données sus-jacentes, tout en gardant à l'esprit que la décision finale d'accepter ou de refuser cette stratégie médicale est le droit ainsi que la responsabilité maternelle.

Actuellement, en France, l'acceptation de l'AZT proposée en prophylaxie de la transmission materno-foetale du VIH-1 est excellente, ces patientes sont alors incluses dans la Cohorte Française mère-enfant.

① Patiente séropositive pour le VIH-1 non suivie avant la présente grossesse.

* Patiente prise en charge dès le début de sa grossesse.

Dans cette situation, il est préférable, sauf urgence, de reporter le début du traitement antirétroviral après le 3ème mois de grossesse.

La patiente bénéficie alors pleinement du protocole ACTG076/ANRS024 quelque soit son statut clinique, virologique et immunologique.

La tendance est de débiter le traitement par Rétrovir* entre la 26ème et la 28ème semaine de grossesse de façon à limiter l'émergence de mutants-résistants à l'AZT par réduction d'exposition maternelle à ce traitement, tout en couvrant la période de risque maximale de contamination foetale.

Ainsi sera appliqué le protocole suivant :

- 500 mg d'AZT quotidiens débutés entre le 26ème et la 28ème semaine de grossesse, à raison de 250 mg matin et soir puisque la prescription d'AZT selon le protocole ACTG076/ANRS024 (100 mg, 5 fois par jour) expose à un risque de faible compliance.

Ce traitement per os sera relayé par la voie intra-veineuse au moment de l'accouchement.

* Patiente non prise en charge dès le début de sa grossesse

Si la mère se manifeste avant la 34ème semaine de grossesse, l'AZT peut être débuté selon le délai mentionné dans l'essai ACTG076/ANRS024 c'est-à-dire entre la 14ème et la 34ème semaine et si possible entre le 26ème et la 28ème semaine.

Dans le cas contraire, l'application du protocole est toujours recommandée mais la patiente doit être informée d'une probable moindre efficacité thérapeutique puisque le Rétrovir* aura été débuté tardivement au cours du 3ème trimestre de grossesse.

Si la mère se manifeste alors qu'elle est déjà en travail, il semble bénéfique de lui proposer les 2 autres phases du protocole.

Pour elle : 2 mg/kg de Rétrovir* en bolus, suivi de 1mg/kg/heure en IV jusqu'au clampage du cordon.

Pour son enfant : Rétrovir* en sirop à la posologie de 2 mg/kg, 4 fois par jour, débuté entre la 8ème et la 12ème heure de vie.

L'enfant à naître aura une quantité d'anti-rétroviral circulant, identique à celle des nouveau-nés dont les mères ont bénéficié du traitement anté et intra-partum et sera ainsi moins exposé à la contamination per-natale. Secondairement, il bénéficiera de Rétrovir* en sirop pendant 6 semaines.

Dans ces conditions de prescription, l'AZT n'aura aucun effet sur la charge virale plasmatique et génitale de la mère.

Aussi ce traitement n'exercera son action de prévention de la transmission que par l'intermédiaire du fœtus et donc sera bien moins efficace que dans l'essai ACTG076/ANRS024.

Enfin, si la mère accouche à domicile, l'AZT pourra être prescrit au nouveau-né à condition que celui-ci ait moins de 24 heures de vie.

En effet, au delà de ces 24 heures, l'AZT n'aurait aucune action en prophylaxie post-exposition.

② **Patiente séropositive pour le VIH-1 suivie avant la présente grossesse**

* Patiente non traitée par anti-rétroviraux avant sa grossesse.

Cette situation se rencontre, heureusement, le plus souvent. La mère est asymptomatique, son statut immunologique et virologique ne motivent pas l'introduction d'un traitement anti-rétroviral par l'infectiologue qui la suit.

Dans ce cas, la patiente peut bénéficier pleinement du protocole ACTG076/ANRS024, puisqu'elle présente les mêmes caractéristiques que les mères incluses dans l'essai. Aussi, le risque de transmission du VIH -1 à son enfant sera réduit de 2/3.

Par ailleurs, sur le plan obstétrical, ce groupe de patientes est pris en charge dès le début de la grossesse, aussi le gynéco-obstétricien n'est pas pris au dépourvu.

Enfin, rappelons que toutes les patientes dont les situations ont été évoquées ci-avant peuvent être incluses dans l'essai observationnel ANRSW075 si elles le souhaitent et si les critères d'inclusion sont respectés.

* Patiente traitée par anti-Rétroviraux avant sa grossesse

Le clinicien risque, de plus en plus, d'être confronté à cette situation compte rendu de l'élargissement des indications des anti-rétroviraux.

☞ **Grossesse programmée**

- Patiente sous bithérapie (2 analogues nucléosidiques). Dans ce cas, l'infectiologue interrompt la bithérapie de façon à exposer le moins possible l'embryon aux anti-rétroviraux. Le traitement par AZT sera alors repris ou débuté selon le protocole ACTG076/ANRS024 (au mieux entre la 26^{ème} et la 28^{ème} semaine de gestation).

Si la mère le désire, elle pourra aussi entrer dans l'essai ANRSW075

- Patiente sous trithérapie (2 analogues nucléosidiques et une antiprotéase). Aucune grossesse ne devra être programmée dans ce cas de figure, en raison du risque maternel et foetal d'interrompre le traitement par les anti-protéases.

En effet, si la patiente bénéficie d'une telle association thérapeutique, c'est que son statut clinique, immunologique et virologique (charge virale) l'imposent. Aussi, l'arrêt de cette combinaison et notamment des anti-protéases ne peut avoir qu'un effet délétère sur l'histoire naturelle du VIH-1 avec augmentation de la réplication virale et risque accru de contamination foetale.

Par ailleurs, l'éventuelle poursuite d'une telle molécule pendant la grossesse expose l'embryon à une tératogénéicité et le foetus à une hépatotoxicité avec hyperbilirubinémie néonatale.

Ainsi, le médecin se doit d'être convaincant et n'autoriser aucune conception simultanée à une trithérapie. Cependant, il peut suggérer à sa patiente une grossesse différée si son statut permet l'interruption ultérieure des anti-protéases.

☞ **Grossesse découverte au cours du 3ème trimestre**

La conduite à tenir vis-à-vis des femmes enceintes et sous anti-rétroviraux est difficile puisque aucune donnée scientifique établie ne permet d'aiguiller le praticien.

● **Patiente sous bithérapie**

Si le diagnostic de grossesse est fait alors que la femme a bénéficié d'une bithérapie durant les premières semaines de la conception, il paraît légitime de poursuivre le Rétrovir* puisque la période la plus critique en terme de toxicité foetale est déjà passée.

Pour le 2ème analogue nucléosidique, les avis sont partagés. Pour certains, il paraît légitime, en dépit de l'absence de données scientifiques, de suspendre ce traitement. Pour d'autres, si la phase potentiellement la plus dangereuse pour l'embryogenèse (2 mois) est terminée, il paraît plus favorable de poursuivre le 2ème analogue nucléosidique puisque sa suspension risque d'accélérer la réplication virale maternelle et de favoriser la contamination foetale. Cependant, pour ces autres analogues nucléosidiques que sont le ddi, le ddc, le D₄T, aucune étude portant sur leur utilisation pendant la grossesse dans l'espèce humaine n'a été publiée.

Seul le 3TC fait actuellement l'objet d'un essai observationnel. En ce qui concerne le traitement préventif de la transmission materno-foetale chez ces femmes déjà traitées, le plus logique est de proposer une association qu'elles n'ont pas encore reçue (en raison du risque de mutants-résistants). L'introduction de cette nouvelle molécule doit être faite en fin de grossesse ce qui est le cas du 3TC associé à l'AZT à partir de la 32ème semaine de grossesse dans le cadre de l'essai ANRSW075.

Pour les autres analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse, ils feront aussi probablement l'objet d'une étude permettant au clinicien d'avoir plus de combinaison thérapeutiques à proposer à ses patientes afin de prévenir au mieux la contamination de leur nouveau-nés par le VIH-1. Quant aux anti-protéases, leur action tératogène, ainsi que leur interaction avec le cytochrome P450, les écartent de cette indication.

- Patiente sous trithérapie

Cette situation est très inconfortable pour le clinicien, si effectivement sa patiente a débuté une grossesse sous une trithérapie, puisque nous n'avons aucun recul sur l'association grossesse-anti-protéase. Il ne peut alors que l'inciter à interrompre la grossesse.

Si elle refuse, le dilemme suivant se pose :

- Poursuivre l'anti-protéase puisque la période à risque embryonnaire est passée, exposant alors le fœtus à une atteinte hépatique mais à un moindre risque de contamination virale par stabilisation de la maladie maternelle.

- Arrêter le traitement par les antiprotéases, sans risque ultérieur pour le fœtus mais avec un risque majoré de contamination de celui-ci du fait d'un retard de la charge virale maternelle.

La décision de l'infectiologue sera, certes, difficile et tentera de s'adapter au cas par cas. Elle dépendra essentiellement du statut maternel.

2 - Prise en charge gynéco-obstétricale

a - Suivi obstétrical

Le suivi obstétrical d'une femme enceinte séropositive ne diffère pas de celui d'une femme séro-négative.

En effet, 7 consultations et 3 échographies sont obligatoires pendant la grossesse (tableau n°26). D'autres examens cliniques et/ou biologiques et/ou échographiques seront prescrits au cas par cas si nécessaire.

Rappelons le risque que représentent la tentative de version foetale, l'amniocentèse et surtout la cordocentèse. Aussi, là encore, le médecin devra évaluer le rapport risque/bénéfice pour le foetus avant de réaliser de tels actes.

	Examens biologiques	Examens cliniques	Echographie Obstétricale
3ème mois	Groupe sanguin : ABO et Rhésus Recherche d'agglutinines irrégulières Sérologie : Syphilis, Toxoplasmose, Rubéole, Hépatite B, C Cytomégalovirus, Bandelette urinaire Déclaration de Grossesse	Examen clinique Tension artérielle Poids	Echographie Vitalité embryonnaire
4ème mois	Bandelette Urinaire ± contrôle des sérologies ± recherche d'agglutinines irrégulières (si patiente Rhésus négatif)	Examen clinique Tension artérielle Poids	
5ème mois	Bandelette Urinaire ± contrôle des sérologies ± recherche d'agglutinines irrégulières (si patiente Rhésus négatif)	Examen clinique Tension artérielle Poids	Echographie (morphologique foetale)
6ème mois	Bandelette Urinaire ± contrôle des sérologies ± recherche d'agglutinines irrégulières (si patiente Rhésus négatif) ave Numération Formule Sanguine et prélèvement vaginal	Examen clinique Tension artérielle Poids	
7ème mois	Bandelette Urinaire ± contrôle des sérologies ± recherche d'agglutinines irrégulières (si patiente Rhésus négatif)	Examen clinique Tension artérielle Poids	Echographie (croissance foetale)

Tableau n° 26 : Suivi obstétrical d'une femme enceinte séropositive pour le VIH-1

8ème mois	Bandelette Urinaire ± contrôle des sérologies ± recherche d'agglutinines irrégulières (si patiente Rhésus négatif) Numération Formule Sanguine et coagulation Bilan péridurale (consultation anesthésiste)	Examen clinique Tension artérielle Poids	
9ème mois	Bandelette Urinaire ± contrôle des sérologies ± recherche d'agglutinines irrégulières (si patiente Rhésus négatif) Numération Formule Sanguine et coagulation Bilan péridurale (consultation anesthésiste)	examen clinique Tension artérielle Poids	

Tableau n° 26 (suite) : Suivi obstétrical d'une femme enceinte séropositive pour le VIH-1

Par ailleurs, au 8ème mois de grossesse, la patiente séropositive doit bénéficier d'une consultation anesthésique permettant d'apprécier d'emblée l'existence de contre-indications à la réalisation d'une anesthésie péridurale ou d'une rachianesthésie (thrombopénie, déficit immunitaire sévère avec charge virale très élevée...) et surtout cette consultation permettra d'ouvrir un dossier facilitant la prise en charge anesthésique de la femme en pré ou per-partum.

b - Suivi gynécologique

Ce suivi se calque sur le suivi obstétrical. En effet, à chaque consultation obstétricale, le médecin doit rechercher les atteintes gynécologiques liées à la maladie à VIH-1.

Les candidoses vaginales sont fréquentes, récidivantes et souvent résistantes au traitement. Les salpingites et autres infections annexielles sont également fréquentes. Les lésions dysplasiques du col utérin ainsi que les condylomes sont souvent méconnus. L'existence de ces lésions justifie une surveillance colposcopique régulière avec biopsie et traitement éventuel par laser ou cryothérapie pendant la grossesse.

Ainsi, lors de chaque consultation obstétricale, un examen au spéculum s'impose avec réalisation d'un frottis cervico-vaginal en tout début de grossesse, au 6ème mois, puis lors de la visite post-natale.

Au moindre doute, cet examen sera complété par une colposcopie. Ce suivi et ce dépistage systématique ne sont encore qu'insuffisamment pratiqués chez la patiente séropositive pour le VIH-1 enceinte ou non.

c - Accouchement de la femme séropositive pour le VIH-1

L'accouchement de la femme séropositive pour le VIH-1 est un moment crucial pour lequel les équipes médicales doivent faire part de cohésion et de collaboration.

En effet, rappelons que la transmission materno-foetale du VIH-1 a lieu dans 2/3 des cas en fin de grossesse, pendant le travail et/ou l'accouchement.

Aussi, ce dernier ne doit pas être un imprévu mais avoir déjà fait le sujet d'une discussion entre le gynéco-obstétricien et l'infectiologue de la patiente, les sages femmes, le médecin responsable du laboratoire de virologie, ainsi que le pédiatre.

L'ensemble de ces intervenants dont le rôle sera primordial dans la période du pré, per et post-partum, devra ainsi être informé avant le terme théorique de la présente grossesse, de façon à ne pas être pris au dépourvu.

Ainsi, un véritable travail d'équipe doit s'organiser autour de la patiente VIH +, permettant une prise en charge optimale de la mère et de son enfant dont le but essentiel est d'éviter tout évènement susceptible d'exposer le nouveau-né à une contamination par le VIH-1 en limitant au maximum tout vent de panique au sein du personnel soignant. Par ailleurs, cette organisation facilitera le recueil ainsi que l'analyse en temps voulu des prélèvements sanguins maternels et foetaux.

① Recommandations pendant l'accouchement

● Recommandations médicales

Dès qu'une patiente VIH + entre en salle de travail, elle doit bénéficier de la 2ème phase du protocole ACTG076/ANRS024 en relais de la première phase ou d'emblée, si elle

n'a pas reçu la Zidovudine per os. Elle reçoit alors une dose de charge 2mg/kg d'AZT pendant une heure suivie d'une dose d'entretien de 1 mg/kg/heure (tableau n° 23)

En cas de faux travail, la perfusion sera arrêtée et le traitement per os repris jusqu'à la pose d'une nouvelle perfusion.

Dans le cas d'une césarienne programmée, le même protocole sera appliqué et débuté 4 heures avant l'intervention.

Pour les 2 modalités d'accouchement, le traitement par Zidovudine IV sera poursuivi jusqu'au clampage du cordon.

● Recommandations obstétricales

Le rôle du mode d'accouchement dans la prévention de la transmission materno-foetale du VIH-1 n'étant pas encore clarifié, la voie basse reste recommandée tant qu'elle reste possible. La césarienne systématique ne paraît pas devoir être proposée en dehors d'un essai thérapeutique mais pourra être indiquée, en cas de non progression de la présentation à dilatation complète, afin d'éviter une extraction instrumentale difficile ou face à un délai de rupture des membranes excédant 4 heures, bien que le rôle de cet événement dans la transmission materno-foetale du VIH-1 doit faire l'objet d'autres études épidémiologiques.

Rappelons :

les gestes prohibés :

- l'amnioscopie
- l'électrode et la mesure du pH au scalp du foetus

les gestes à éviter :

- rupture artificielle des membranes
- épisiotomie
- déchirure périnéale
- extraction instrumentale exposant à des micro lésions cutanées.

Enfin, concernant la désinfection cervico-vaginale, il n'existe pas encore de protocole validé. Aussi, selon les maternités, le Chlorure de Benzalkonium ou la Bétadine pourront être utilisés pour la désinfection de la sphère génitale basse qui reste recommandée.

- Recommandations néonatales

Rappelons la prudence à avoir lors des soins donnés au nouveau-né :

- la désobstruction trachéale sera la moins traumatisante possible.
- aucune injection intramusculaire, aucun prélèvement au talon ne seront effectués avant que l'enfant ne soit débarrassé de toute trace de sang maternel.

Evoquons l'intérêt que peut avoir la désinfection du cordon au Dakin ou à la Bétadine, ou encore au Chlorure de Benzalkonium, avant sa section. Quant au bain de l'enfant dans les mêmes solutions, il devra être évité en dehors d'un protocole d'étude.

Enfin, le nouveau-né devra bénéficier de la 3ème phase du protocole ACTG076/ANRS024 qui sera débutée entre la 8ème et la 12ème heure de vie, après avoir contrôlé la numération formule sanguine :

2 mg/kg 4 fois par jour soit

8 mg /kg/jour en sirop de Zidovudine pour une durée de 6 semaines.

Eventuellement, le 3TC pourra être associé à l'AZT si la mère a bénéficié d'une bithérapie pendant la grossesse :

2 mg/kg 2 fois par jour soit

4 mg/kg/jour en sirop de Lamivudine pendant 6 semaines.

Pour finir, l'allaitement sera interdit, en sachant que cette dernière mesure n'est pas applicable aux pays en voie de développement.

● Recommandations générales destinées au personnel soignant

Ces recommandations consistent au rappel des mesures universelles à appliquer par tous les professionnels de santé, exposés à la manipulation de sang ou de liquide biologique potentiellement infectant.

Dans le cas précis de l'accouchement, insistons, par ailleurs, sur la nécessité de porter un équipement de protection adaptée à la situation :

- 2 paires de gants
- 1 masque
- des lunettes
- une blouse
- un tablier
- des bottes

Bilan	Mère	Enfant
- Examen clinique	+	+
- NFS - Plaquettes	+	+
- TGO - TGP	+	+
- Immunoglobulines sériques (IgG, IgA, IgM)	+	+
- Marqueurs lymphocytaires (CD3, CD4, CD8)	+	+
- <u>VIH</u>		
Elisa, Western Blot	+	+
Ag VIH	+	+
Culture VIH et/ou PCR VIH		+
Virémies VIH quantitatives et/ou PCR VIH quantitatives	+	
- <u>Autres sérologies</u>		
Sérologie Hépatite C (HCV)	+	
Sérologie Hépatite B (HBV)	+	
Sérologie Toxoplasmose (IgM, IgG)	+	+
Sérologie Syphilis : TPHA, VDRL	+	
Sérologie CMV (IgM, IgG)	+	
Congélation cellules	+	+
Congélation plasma	+	+
Recherche CMV dans les urines		+

Tableau n° 27 : Bilan réalisé à la naissance chez la mère séropositive et son enfant

② Bilan à effectuer à l'accouchement (Tableau N° 27)

- Bilan maternel

A l'accouchement, sera réalisé le bilan sanguin suivant chez la mère :

- NFS, plaquettes
- Transaminases (TGO, TGP)
- Immunoglobulines sériques (IgG, A, M)
- Marqueurs lymphocytaires (lymphocytes totaux, CD3, CD4, CD8)
- Sérologie VIH-1 et/ou VIH-2 (Elisa et Western Blot)
- Antigène VIH
- Virémies VIH quantitatives et/ou PCR VIH quantitatives
- Sérologies Hépatite C (HCV)
- Sérologie Hépatite B (HBV)
- Sérologie Toxoplasmose (IgM, IgG)
- Sérologie Syphilis (TPHA, VDRL)
- Sérologie CMV (IgG, IgM)
- Congélation de cellules
- Congélation de plasma.

- Bilan foetal

Le bilan suivant sera réalisé sur le sang du cordon :

- NFS, plaquettes
- Transaminases (TGO, TGP)
- Immunoglobulines sériques (IgG, A, M)
- Marqueurs lymphocytaires (CD3, CD4, CD8)
- Sérologie HIV-1 et HIV-2 (Elisa et Western Blot)

- Antigène VIH
- Culture VIH et/ ou PCR VIH
- Sérologie Toxoplasmose (IgM, IgG)
- Sérologie CMV (IgG, IgM)
- Congélation de cellules
- Congélation de plasma
- recherche de CMV dans les urines.

C - SUIVI A LONG TERME DE LA FEMME SEROPOSITIVE POUR LE VIH-1 ET DE SON ENFANT

Une fois passés, l'accouchement et les suites de couches, il sera indispensable de suivre les enfants pour évaluer leur éventuelle contamination et les prendre en charge si celle-ci est démontrée (tableau n° 28)

De plus, l'introduction de la Zidovudine systématique en néonatal chez les enfants nés de mère infectée impose la recherche des effets délétères tardifs, d'où l'importance d'inclure ces enfants dans la Cohorte Pédiatrique Française.

De même les mères devront faire l'objet d'un suivi à long terme afin de préciser l'histoire naturelle de la maladie à VIH et le retentissement éventuel de la grossesse sur celle-ci.

BILAN	Naissance		1	3	6	9	12	15	18
	Mère	Enfant							
NFS, Plaquettes	+	+		+	+	+	+	+	+
CD3, CD4, CD8	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IgG, IgA, IgM	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sérologie									
VIH (Elisa)et WB	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HBV	+								+
HCV	+								+
Toxoplasmose	+	+							+
Syphilis	+						+		+
Virologie									
Coproculture		+	+	+			+		
Antigène P24	+	+	+	+	+		+	+	+

Tableau n°28 : Calendrier du suivi de la naissance à 18 mois pour tous les enfants nés de mères séropositives pour le VIH-1

CONCLUSION

Les progrès des connaissances concernant les modalités de la transmission materno-foetale du VIH ont permis d'entreprendre différentes stratégies de prévention dont le Rétrovir* est le seul validé à ce jour, dans cette indication. Ce traitement administré pendant la grossesse, l'accouchement et chez l'enfant, permet une réduction des 2/3 de la contamination du nouveau-né.

Il ne semble pas responsable d'effets délétères à court terme ; cependant nul ne connaît ses effets à long terme. Cette stratégie médicale perd de son efficacité lorsque la mère a bénéficié d'AZT seul ou en association avant la conception, par émergence de mutants-résistants. Aussi, actuellement, les associations d'anti-rétroviraux pendant la grossesse offrent le meilleur espoir pour diminuer davantage la transmission. Un essai thérapeutique en France évalue une bithérapie AZT + 3TC à partir de 32 semaines. Parallèlement, l'immunothérapie semble représenter une bonne stratégie prophylactique. Des essais sont en cours.

Enfin, les diverses stratégies obstétricales énoncées dans notre exposé (césarienne systématique, désinfection locale cervico-vaginale, bain de l'enfant...) sont également en cours d'évaluation.

Rappelons, par ailleurs, l'importance de réaliser un test de dépistage du VIH chez toutes les femmes en début de grossesse afin que la patiente séropositive ainsi que son enfant puissent bénéficier de l'ensemble de ces stratégies.

Finalement, l'évolution des thérapeutiques entraîne un optimisme nouveau, tant pour la prévention de la transmission mère-enfant que pour le suivi des mères et des enfants infectés.

Cette situation nous confronte à une augmentation de grossesses désirées parmi les patientes VIH +. Pourtant, il est impératif de ne pas banaliser la grossesse chez la femme séropositive dont la prise en charge devient plus complexe.

Aussi, rappelons que la prévention de la transmission materno-foetale passe avant tout par le dépistage systématique des femmes en âge de procréer, la prévention de leur contamination, et enfin, par l'absence de conception chez une femme infectée par le VIH-1.

Cependant, ni le médecin, ni la société ne peuvent aller à l'encontre d'un puissant désir de procréation chez un couple dont l'un ou les deux partenaires sentent leur vie menacée.

Aussi, même si la grossesse reste toujours déconseillée, le médecin se devra de conseiller la patiente séropositive sur le moment optimal (c'est à dire à moindre risque pour l'enfant) de sa mise en route et se devra de protéger le partenaire séronégatif d'une contamination par le VIH.

Ceci pose le problème du désir d'enfant chez les couples VIH discordants.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANONYMOUS

Global programme on AIDS. Consensus statement from the WHO/UNICEF.

Consultation on HIV transmission and breast-feeding.

Weekly Epidemiology record, 1992, **67**, 177-179

2 - B. E. H.

Prévalence de l'infection VIH chez les femmes enceintes de la région PACA.

Une enquête anonyme non corrélée :

Prevagest, 1995, **16**, 50-51

3 - B. E. H.

L'infection VIH chez les femmes enceintes en France métropolitaine dans le réseau sentinelle de maternités, 1987-1993.

1996, **38**, 167- 167-168

4 - BLANCHE S., MAYANE M.J., ROUZIUX C. and all

Relation of the course of HIV infection in children to the severity of disease in their mothers at delivery.

The New England Journal of Medicine, 1994, **330**, 308-312

5 - BOYER P.J., DILLON M., NAVARE M. and all

Factors predictive of maternal-fetal transmission of HIV-1.

JAMA, 1994, 271, **24**, 1925-1930

6 - BURGAR D. M., MAYANE M.J., BLANCHE S. and all

The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates.

The New England Journal of Medicine, 1992, **337**, 1192-1197

- 7 - BURMAN L., CHRISTENSEN P., CHRISTENSEN K. and all
Prevention of excess neonatal morbidity associated with group B streptococci by vaginal chlorhexidine disinfection during labour.
The Lancet, 1992, **340**, 65-69
- 8 - BURNS D. N., LANDESMAN S.H. and all
Cigarette smoking, premature rupture of membranes and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4+.
Journal of AIDS, 1994, **7**, 718-726
- 9 - CIRARU-VIGNERON N.
Femme enceinte infectée par le VIH : la décision médicale.
La Presse Médicale, 1996, **25**, 18, 847-851
- 10 - COLLABORATIVE STUDY GROUP
Comparison of vertical human immunodeficiency virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 transmission on the French prospective cohort.
Pediatric Infection disease Journal, 1994, **13**, 502-506
- 11 - CONOR E.D, EDWARD M., CONNOR M. D., RHODA S., SPERLING M.D.,
and all
Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type with Zidovudine treatment.
The New England Journal of Medicine, 1994, **331**, 1173-1180
- 12 - CONNOR M.D., MOFENSON M.D., EDWARD M. and LYNN M.
Zidovudine for the reduction of perinatal human immunodeficiency virus transmission
Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076,
Pediatric Infection Disease Journal, 1995, **14**, 6, 536-541

- 13 - DANCIS J., JEFFREY D.L., MENDOZA S. and all
Transfer and metabolism of dideoxynosine by the perfused human placenta.
Journal of AIDS, 1993, **6**, 2-6
- 14 - DATTA P., EMBRER J. and all
Mother-to-child Transmission of human immunodeficiency virus type 1 : Report from
the Nairobi Study.
The Journal of Infections Diseases, 1994, **170**, 1134-1140
- 15 - DENIS F., RANGER-ROGEZ S., DELPEYROUX C., MOUNIER M.,
DESRUMEAUX-RASOLOSON C., BALAVOINE X., ROUSSANE M.C.,
BAUDET J.H., ALAIN J., TABASTE J.L.
Séroprévalence VIH chez les femmes enceintes en Limousin.
Med. Mal. Infect, 1994, **24**, 646-649
- 16 - DESRUMEAUX-RASOLOSON C.
Enquête de séroprévalence VIH chez les femmes enceintes sur la période 1985-1991
au CHU de Limoges.
1992, Toulouse-3 2059
- 17 - DONALD E., CRAVEN M.D., KATHLENN A. and all
Human immunodeficiency virus infection in pregnancy : Epidemiology and
prevention of vertical transmission.
Infection control and hospital Epidemiology, 1994, 36-47
- 18 - DORMONT J.
Prise en charge des personnes atteintes par le VIH.
Rapport 1996

19 - DORMONT J., BRUN-VEZINET F. et coll.

Les antirétroviraux.

Médecine thérapeutique, 1996, 2, 127-136

20 - Dossier de Médecine Générale

Surveillance des femmes séropositives pour le VIH.

La Revue du Praticien, 1996, Tome 10, n°362, 43-45

21 - DUNN D.T., NEWELL M.L., MAYANE M.J., KIND C.

Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1 : A review of prospective studies

Journal of AIDS, 1994, 7, 1064-1066

22 - DUNN D.T., NEWELL M.L., ADES A.E. and all

Risk of Human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding.

The Lancet, 1992, 340, 585-588

23 - The European Collaborative Study.

Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1

The Lancet 1992, 339, 1007-1021

24 - The European Collaborative Study.

Cesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection

The Lancet, 1994, 343, 1464-1467

25 - FISCUS S.A., ADIMORA A.A., SCHOEBACH V.J.

Perinatal HIV infection and the effect of Zidovudine therapy on transmission in rural and urban countries

JAMA, 1996, 275, 12, 1483-1488

- 26 - FOURNET P., PONS J.C., et coll.
L'accouchement de la femme seropositive.
Reproduction humaine et hormones, 1992, **5**, 557-560
- 27 - GILLET J.Y., GARNAFFE R., ABRAR D. and all
Fetoplacental passage of Zidovudine.
The Lancet, 1989, **ii**, 269-270
- 28 - GOEDERT J.J., MENDEZ HERMANN and all
Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 :
association with prematurity or low anti-gp120.
The Lancet, 1989, **9**, 1351-1354
- 29 - GOEDERT J.J., DULIEGE A., AMOS C. and all
High risk of HIV-1 infection for first born twins.
The Lancet, 1991, **338**, 1471-1475
- 30 - GOGU S.R., BECKMAN B.S., and all
Amelioration of zidovudine induced fetal toxicity in pregnant mice.
Antimicrobial agents and chemotherapy, 1992, **36**, 2370-2374
- 31 - GORSKY R.D., ROBIN D., FARNHAN P.G. and all
Preventing perinatal transmission of HIV - Costs and effectiveness of a recommended
intervention.
Public Health Reports, 1996, **111**, 4, 335-341

- 32 - HARBISON M.A., HAMMER S. M., MARY H. and all
Inactivation of human immunodeficiency virus by betadine products and chlorexidine.
Journal of AIDS, 1989, **2**, 16-20
- 33 - HENIN Y., MANDELBROT L., HENRION R., MONTAGNIER L.
Virus excretion in the cervicovaginal secretions of pregnant and nonpregnant HIV -
infected women.
Journal of AIDS, 1993, **6**, 72-75
- 34 - HENRION R.
SIDA et Grossesse.
Encyclopédie médico-chirurgicale (Paris) 1994, **5-039-D-40**, 1-12
- 35 - HEYWARD W.L., HU D.J. and all
HIV infection and breast-feeding : policy implications through a decision analysis
model.
Journal of AIDS, 1992, **6**, 1505-1513
- 36 - HUSSON R.N., VENZON D., MITSUYA H. and all
Vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 : autologous
neutralizing antibody, virus load, and virus phenotype.
The Journal of Pediatric, 1995, **126**, 865-871
- 37 - KHOURI Y.F., McINTOSH K., CAVANICI L. and all
Vertical transmission of HIV-1. Correlation with maternal load and plasma levels of
CD4 binding site anti gp-120 antibodies.
Journal of Clinical Investigation, 1995, **95**, 732- 737

38 - KIND C.

Mother-to-child transmission of HIV type 1 : influence of parity and mode of delivery.
European Journal of Pediatrics, 1995, **154**, 542-545

39 - KREISS J., NGUGI E., HOLMIS K.

Efficacy of nonoxynol 9 contraceptive sponge use in the preventing heterosexual acquisition of HIV in Nairobi prostitutes.
JAMA, 268, 7, 477-482

40 - KRIVINE A., FIRTION G., CAO L. and all

HIV replication during the first weeks of life.
The Lancet, 1992, **339**, 1187-1189

41 - KUHN L., STERN Z. A. and all

Maternal - infant HIV transmission and circumstances of delivery.
American Journal of Public Health, 1994, **87**, 7, 1110-1115

42 - LALLEMANT M., BAILLOU A., LALLEMANT-LECOEUR S. and all

Maternal antibody response at delivery and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in African women.
The Lancet, 1994, **343**, 1001-1005

43 - LEDERMAN S.A.

Estimating infant mortality from human immunodeficiency virus and other causes in breast-feeding and bottle-feeding populations.
Pediatrics, 1992, **89**, 2, 290--296

- 44 - LEPAGE P., VAN de PERRE P., SIMONN A. and all
Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 and its determinants : a cohort study in Kigali, Rwanda.
American Journal of Epidemiology, 1993, **137**, 586-599
- 45 - LIEBES L., MENDOZA S., WILSON D. and all
Transfer of Zidovudine (AZT) by human placenta.
The Journal of Infections Diseases, 1990, **161**, 203-207
- 46 - MANDELBROT L.
L'AZT pour toutes les femmes enceintes séropositives pour le VIH ?
La Revue du Praticien, 1995, **45**, 533-535
- 47 - MANDELBROT L., DABIS F., VAN de PERRE L.
Zidovudine to decrease mother-to-child transmission of HIV 1 : is it good for developing countries ?
Journal of AIDS, 1995, **9**, 2, 204-206
- 48 - MANDELBROT L.
Transmission mère-enfant du VIH.
Viral, 1996, **12**, 23-29
- 49 - de MARTINO M., TOVO P.A., TOZZI A.E. and all
HIV-1 transmission through breast milk : appraisal of risk according to duration of feeding.
Journal of AIDS, 1992, **6**, 991-997

- 50 - MASQUELIER B. , LEMOIGNE I. PELLEGRIN I. and all
Primary infection with Zidovudine-resistant HIV.
The New England Journal of Medicine, 1993, **329**, 15, 1123-1124
- 51 - MATHESON P.B., ABRAMS E.J., THOMAS P.A., and all
Efficacy of antenatal Zidovudine in reducing perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1.
The Journal of Infectious Diseases, 1995, **172**, 353-358
- 52 - MAYAUX M.J., BLANCHE S., ROUZIOUX C. and all
Maternal factors associated with perinatal HIV 1 transmission : the French cohort study : 7 years of follow up observation.
Journal of AIDS, 1995, **8**, 188-194
- 53 - MINKOFF H., MOFENSEN L.M. and all
The role of obstetric interventions in the prevention of pediatric human immunodeficiency virus infection.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1994, **171**, 5, 1167-1175
- 54 - MINKOFF H., BURNS D.N., LANDISMAN S. and all
The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1995, **173**, 585-589
- 55 - MORB. MORTAL, WKLY. Rep
Recommendations of the US Public Health Service task force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus.
Center for disease control and prevention 1994, **43**, RR-11, 1-20

56 - NEWBURG D.S., VISCIDE R.P., RUFF A. and all

A human milk factor inhibits binding of human immunodeficiency virus to the CD4 receptor.

Pediatric Research, 1992, **31**, 22-28

57 - NEWELL M.L., PECKHAM C.S. and all

Working towards a european strategy for intervention to reduce vertical transmission of HIV.

British Journal of Obstetrics and Gynecology, 1994, **101**, 192-196

58 - NEWELL M.L.

Vertical transmission of HIV-1 : risks and prevention.

Journal of Hospital Infection, 1995, **30**, 191-196

59 - NEWELL M.L., GIBB D.M. and all

A risk-benefic assessment of Zidovudine in the prevention of perinatal HIV transmission.

Drug Safety, 1995, **12**, 4, 274-282

60 - POLSKY B., BARON P.A., GOLD J.W.M. and all

In vitro inactivation of HIV-1 by contraceptive sponge containing nonoxynol 9.

The Lancet, 1988, **i**, 1456

61 - Relevé des maladies transmissibles au Canada,

Réduction de transmission verticale du VIH.

1994, **20-12**, 97-101

62 - Report of a Consensus Workshop

Strategies for prevention of perinatal transmission of HIV infection.

Journal of AIDS, 1995, **8**, 161-175

- 63 - ROUZIUX C., COSTAGLIOLA D., BURGARD M., BLANCHE S.
Timing of mother-to-child HIV-1 transmission depends on maternal status.
Journal of AIDS, 1993, 7, 546-552
- 64 - ROUZIUX C., COSTAGLIOLA D., BURGARD M., BLANCHE S., MAYAUX
M.J.
Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 transmission
by use of markov model.
American Journal of Epidemiology, 1995, 142, 12, 1330-1337
- 65 - ROUZIUX C., COSTAGLIOLA D.
Quand s'effectue la transmission de la mère à l'enfant ?
La Recherche, 1993, 24, 1016-1017
- 66 - SAINT-LOUIS M.E., PAN C.P., NSUAMI M.
Lack of association between antiV3 loop antibody and perinatal HIV -1 transmission
in Kinshasa, Zaïre, despite use of assays based on local HIV strains.
Journal of AIDS, 1993, 7, 63-67
- 67 - SAINT-LOUIS M.E., BROWN C., NELSON A. and all
Risk for perinatal HIV 1 transmission according to maternal immunologic, virologic,
and placental factors.
JAMA, 1993, 269, 22, 2853-2859
- 68 - SCARAVELLI G., THORNE C., NEWELL M.L.
The management of pregnancy and delivery in HIV infected women in Europe.
European Journal of Obstetrics en Gynecology, 1995, 62, 7-13

- 69 - SCARLATTI G., ALBERT J., ROSSI P. and all
Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 : correlation with neutralizing antibodies against primary isolats.
The Journal of Infections Diseases, 1993, **168**, 207-210
- 70 - SHELDON H., LANDESMAN M. D., KALISH L.A. and all
Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother-to-child.
The New England Journal of Medecine, 1996, **334**, 1617-1623
- 71 - SIEH E., COLUZZI M.L., FLORIDIA M. and all
The effects of AZT and DDI on pre-and postimplantation mammalian embryos : an in vivo and in vitro study.
AIDS Research and Human Retroviruses, 1992, **8**, 639-649
- 72 - SIM M.S., DICKOVER R.E., HERMAN S.A. and all
Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal Zidovudine treatment on viral load.
JAMA, 1996, **275**, 8, 599-605
- 73 - SPERLING R.S., STRATTON P., O'SULLIVAN M.J. and all
A survey of Zidovudine use in pregnant women with human immunodeficiency virus infection.
The New England Journal of Medicine, 1992, **326**, 857-861
- 74 - STIEHM E.R., VINK P. and all
Transmission of human immunodeficiency virus infection by breast-feeding.
The Journal of Pediatrics, 1991, **118**, 410-412

- 75 - TENNERMAN M., FRANSEN K., COPPENS M. and all
Risk factors for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus 1
infection.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1995, 700-705
- 76 - TOLTZIS P., MOURTEN T., MAGNUSON T.
Effect of Zidovudine on preimplantation murine embryos.
Antimicrobial agents and chemotherapy, 1993, 37, 8, 1610-1613
- 77 - TOVO P.A.
Cesarean section and perinatal HIV transmission : what next ?
The Lancet, 1993, 342, 630
- 78 - TOVO P.A., de MARTINO M., GABIANO C.
Mode of delivery and gestational age influence perinatal HIV 1 transmission.
Journal of AIDS, 1996, 11, 88-94
- 79 - VAN de PERRE P., LEPAGE P., HOMS J. and all
Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus by breast milk :
presumed innocent or presumed guilty ?
Clinical Infections Diseases, 1992, 15, 502-507
- 80 - VILLARI P., SPINO C., LAN J., CHALMETS T.C.
Cesarean section to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus.
The Online Journal of Current Clinical Trials, 1993, 74, 5107, 46 paragraphes

81 - VITTECOQ D., CHEVRET S., HESHMATI F.

Passive immunotherapy in AIDS : a double blind randomized study bases on transfusions of plasma rich in anti-human immunodeficiency virus 1 antibodies VS. transfusions of seronegative plasma.

Immunology, 1995, **92**, 1195-1199

82 - WAGNER II L.E., FRENKEL L.M.n DEMETER L.M. and all

Effects of zidovudine use during pregnancy on insistance and vertical transmission of human imunodeficiency virus type 1.

Clinical Infections diseases, 1995, **20**, 1321-1326

83 - WAINBERG M. A., SPIRA B., BLEAN G., THOMAS R. and all

Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 in tissue culture fluid and genital secretions by the spermicide benzalkonium chloride.

Journal of Clinical microbiology, 1990, **28**, 156-158

84 - WARD R.H.R., CAPOR D.J., JETT C.M. and all

Prevention of HIV 1 - B infection in chimpazees by CD4 immunoadhesin.

Nature, 1991, **352**, 434-436

85 - WIZNIA M.D. and all

Zidovudine use to reduce perinatal HIV type 1. Transmission in an Urban Medical Center.

JAMA, 1996, **275**, 1504-1506

86 - ZOLLA-PAZNER S. ans GORNY M.K.

Passive immunization for the prevention and treatment of HIV infection.

Journal of AIDS, 1992, **6**, 1235-1247

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction :	13
A - <u>Epidémiologie</u>	14
B - <u>Taux de transmission materno-foetale du VIH-1</u>	15
C - <u>Modalités de transmission materno-foetale du VIH-1</u>	16
<i>1 - Moment de la transmission materno-foetale du VIH-1</i>	
<i>2 - Mode de transmission materno-foetale du VIH-1</i>	
D - <u>Facteurs de risque de la transmission materno-foetale du VIH-1</u>	18
<i>1 - Facteurs de risques maternels</i>	
<i>2 - Facteurs de risques viraux</i>	
<i>3 - Facteurs de risques foetaux</i>	
<i>4 - Facteurs de risques obstétricaux</i>	
E - <u>Conclusion</u>	25
 Première partie : Etude Personnelle et discussion	 26
<u>I - OBJECTIFS</u>	27
<u>II - MATERIEL ET METHODE</u>	27
A - <u>Etude Maternelle</u>	28
<i>1 - Paramètres généraux</i>	
<i>2 - Paramètres médicaux</i>	
<i>3 - Paramètres obstétricaux</i>	

B - <u>Etude des nouveau-nés</u>	32
<i>1 - Modalités d'allaitement</i>	
<i>2 - Traitement anti-rétroviral</i>	
<i>3 - Enfants contaminés par le VIH-1</i>	
<u>III - DISCUSSION</u>	54
<u>IV - CONCLUSION</u>	59
Deuxième partie :	
Prévention de la transmission materno-foetale du VIH-1 à partir de données bibliographiques	60
<u>A - PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE DU VIH-1 : PRISE EN CHARGE MATERNELLE</u>	61
<i>1 - Stratégies médicales</i>	
<i>2 - Stratégies obstétricales</i>	
<u>B - PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE DU VIH-1 : PRISE EN CHARGE DE L'ENFANT NE DE MERE SEROPOSITIVE POUR LE VIH-1</u>	94
<i>1 - Les soins de l'enfant à la naissance</i>	
<i>2 - Traitement anti-rétroviral</i>	
<i>3 - Mode d'allaitement du nouveau-né</i>	
<u>C - CONCLUSION</u>	98
Troisième partie : Conduite pratique face à une femme enceinte séropositive pour le VIH-1	100
<u>A - PRISE EN CHARGE INITIALE D'UNE FEMME ENCEINTE SEROPOSITIVE POUR LE VIH-1</u>	101
<i>1 - Annonce d'une séropositivité pour le VIH-1</i>	
<i>2 - Entretien avec la femme enceinte séropositive pour le VIH-1</i>	
<i>3 - Mise au point sur la maladie à VIH-1 de la femme enceinte</i>	
<i>4 - Décision de l'issue de la grossesse</i>	

<u>B - PRISE EN CHARGE ET SUIVI D'UNE FEMME ENCEINTE SEROPOSITIVE POUR LE VIH-1</u>	107
<i>1 - Prise en charge et suivi médical</i>	
<i>2 - Prise en charge gynéco-obstétricale</i>	
<u>C - SUIVI A LONG TERME DE LA FEMME SEROPOSITIVE POUR LE VIH-1 ET SON ENFANT</u>	126
Conclusion	128
Bibliographie	131

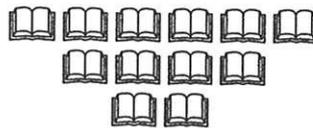


TABLE DES MATIERES DES FIGURES

Figure 1 Structure schématique du VIH	Page 65
Figure 2 Cycle cellulaire du VIH	Page 66
Figure 3 Mécanisme d'action de l'AZT	Page 67
Figure 4 Structure de la gp 120 (protéine d'enveloppe du VIH)	Page 82

TABLE DES MATIERES DES TABLEAUX

Tableau n°1	Page 20
Facteurs de risque de Transmission materno-foetale du VIH-1 : état actuel	
Tableau n°2	Page 37
Femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 en fonction de l'âge	
Tableau n°3	Page 37
Femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 en fonction de l'origine géographique	
Tableau n°4	Page 38
Femmes enceintes séropositives pour le VIH-1, en fonction du mode de contamination.	
Tableau n°5	Page 38
Femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 en fonction de la parité	
Tableau n° 6	Page 39
Moment de la découverte de la séropositivité pour le VIH-1 par rapport à la grossesse	
Tableau n°7	Page 39
Age de la grossesse lors de la découverte de la séropositivité pour le VIH-1	
Tableau n° 8	Page 39
Statut sérologique du partenaire de la femme enceinte séropositive pour le VIH-1	
Tableau n° 9	Page 40
Statut des femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 en début de grossesse	
Tableau n° 10	Page 41
Statut des femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 en début de grossesse	
Tableau n° 11	Page 42
Terme de la grossesse lors de l'accouchement des femmes séropositives pour le VIH-1	
Tableau n°12	Page 43
Statut des femmes enceintes séropositives pour le VIH-1 en fin de grossesse	

Tableau n° 13 Traitement anti-rétroviral reçu par les femmes enceintes séropositives pour le VIH-1	Page 44
Tableau n°14 Evènements obstétricaux chez les femmes enceintes séropositives pour le VIH-1	Page 45
Tableaux n°15 Mode d'accouchement des femmes enceintes séropositives pour le VIH-1	Page 46
Tableau n°16 Modalités d'allaitement des enfants nés des mères séropositives pour le VIH-1	Page 46
Tableau n° 17 Traitement anti-rétroviral reçu par les enfants nés de mères séropositives	Page 47
Tableau n°18 Statut des enfants nés de mère séropositive pour le VIH-1	Page 48
Tableau n°19 Année de naissance des enfants contaminés, nés de mères séropositives pour le VIH-1	Page 49
Tableau n°20 Caractéristiques, à la naissance des enfants nés de mères séropositives pour le VIH-1	Page 50
Tableau n° 21 Facteurs de risques de la Transmission materno-foetale du VIH-1 parmi les couples mère-enfant contaminés	Pages 51 et 52
Tableau n°22 Evolution de la maladie à VIH-1 parmi les enfants contaminés, nés de mères VIH-1 +	Page 53
Tableau n°23 Schéma de prescription de la Zidovudine (Rétrovir*) chez la femme enceinte et le nouveau-né (recommandations de l'Agence Française du médicament)	Page 62
Tableau n° 24 Essai ANRSW075 ; association AZT-3TC	Page 79
Tableau n°25 Suivi clinique et Biologique d'un patient séropositif pour le VIH, adapté à la femme enceinte	Page 104

Tableau n°26 **Pages 117 et 118**
Suivi obstétrical d'une femme enceinte séropositive pour le VIH-1

Tableau n° 27 **Page 124**
Bilan réalisé à la naissance chez la mère séropositive et son enfant

Tableau °28 **Page 127**
Calendrier du suivi de la naissance à 18 mois pour tous les enfants nés de mères séropositives pour le VIH-1

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si, je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 32

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Christelle RINEAU,
Limoges, le 24 juin 1997

VIH ET GROSSESSE : PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE

La transmission materno-foetale du VIH-1 s'effectue en fin de grossesse, essentiellement pendant le travail et l'accouchement de la femme séropositive.

Différentes stratégies de prévention sont proposées, dont la seule validée à ce jour, repose sur l'AZT, selon le protocole ACTG076/ANRS024. 90 % des patientes ainsi que leur nouveau-né bénéficient actuellement de ce traitement, permettant la diminution du taux de transmission de 20 à 6 %.

La bithérapie ainsi que l'immunothérapie offrent l'espoir de voir encore réduire ce taux.

Les rôles du mode d'accouchement et de la désinfection cervico-vaginale seront prochainement précisés.

Quant à l'allaitement maternel, il est contre-indiqué dans les pays industrialisés.

Enfin, insistons sur la complexité croissante que représente la prise en charge d'une femme enceinte séropositive pour le VIH et sur la nécessité d'un suivi pluridisciplinaire.

MOTS CLEFS

Virus VIH-1
Grossesse
Transmission materno-foetale
Prévention
Zidovudine

JURY

Président : M le Professeur WEINBRECK
Juge : M le Professeur J.M. BONNETBLANC
Juge : M le Professeur W. De LUMLEY
Juge : M le Professeur TABASTE
Membre Invité : Mme le Docteur ALAIN