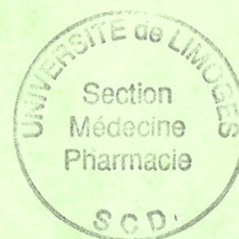


UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2002

THESE N° 834/1

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 081230 6

**LA FEMME ENCEINTE SEROPOSITIVE :  
TRANSMISSION MATERNO-FŒETALE DU SIDA.**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2002*

Par

**Julie CORRE**

Née le 29 janvier 1978 à Bergerac (Dordogne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD  
Madame le Professeur BOSGIRAUD  
Monsieur le Docteur COMBY, maître de conférences  
Madame le Docteur RATSIMBAZAFY, pharmacien des hôpitaux

Président  
Juge  
Juge  
Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard  
**ASSESEURS** Madame le Professeur **CHULIA** Dominique  
Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

**PROFESSEURS**

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOSGIRAUD</b> Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-PARASITOLOGIE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACIE GALENIQUE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	PARASITOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
<b>GHESTEM</b> Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>HABRIOUX</b> Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACODYNAMIE

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES**

**ADMINISTRATIFS**

Madame **ROCHE** Doriane



## **MAITRES DE CONFERENCES**

**ALLAIS** Daovy

**BASLY** Jean-Philippe

**BATTU** Serge

**CALLISTE** Claude

**CARDI** Patrice

**CLEDAT** Dominique

**COMBY** Francis

**DELEBASSEE** Sylvie

**DREYFUSS** Marie-Françoise

**EA KIM** Leng

**FAGNERE** Catherine

**FROISSARD** Didier

**FOURNIER** Françoise

**JAMBUT** Anne Catherine

**LAGORCE** Jean-François

**LARTIGUE** Martine

**LIAGRE** Bertrand

**LOTFI** Hayat

**MOREAU** Jeanne

**PARTOUCHE** Christian

**ROUSSEAU** Annick

**SIMON** Alain

**TROUILLAS** Patrick

**VIANA** Marylène

**VIGNOLES** Philippe

PHARMACOGNOSIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BYOPHYSIQUE

PHYSIOLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PHARMACODYNAMIE

CHIMIE ORGANIQUE

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BIOCHIMIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE

PHARMACODYNAMIE

SCIENCES BIOLOGIQUES

TOXICOLOGIE

IMMUNOLOGIE

PHYSIOLOGIE

PHYSIQUE-INFORMATIQUE

CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PHARMACIE GALENIQUE

INFORMATIQUE

## **ASSISTANT**

**FAURE** Monique

PHARMACIE GALENIQUE

## **PROFESSEUR CERTIFIE**

**MARBOUTY** Jean-Michel

ANGLAIS

## **ATER**

**POUGET** Christelle

**RIAH DEHKORDI** Homayoun

**TALLET** Dominique

CHIMIE THERAPEUTIQUE

PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE

PHARMACOLOGIE

*Au Président du jury,*

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,  
Professeur de Chimie organique et de Chimie Thérapeutique

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury, je suis très sensible à l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail ainsi qu'à l'ensemble de vos enseignements prodigués tout au long de mes études. Recevez ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

*Au directeur de thèse,*

A Monsieur le Docteur Francis COMBY,  
Maître de conférences de Chimie Thérapeutique  
Assesseur du Doyen

Je vous remercie d'avoir accepté la direction de cette thèse, ainsi que de votre disponibilité et de votre écoute. Votre aide et vos conseils m'ont été précieux tout au long de ce travail.

Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

*Aux Membres du jury,*

A Madame le Professeur Claudine BOSGIRAUD,  
Professeur de Bactériologie, Virologie et Parasitologie

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse malgré vos nombreuses charges.

Je vous prie de croire en mes sentiments reconnaissants.

A Madame le Docteur Voa RATSIMBAZAFY  
Pharmacien des hôpitaux

Je vous remercie d'avoir bien voulu prendre sur votre temps pour siéger dans ce jury, ainsi que pour tous les conseils que vous m'avez prodigués.

Soyez assurée de toute ma gratitude.

*A mes Parents, ma famille et mes amis, pour leur présence, soutien et réconfort pendant toutes ces années.*

# PLAN

## INTRODUCTION

### I. VIH ET SIDA

#### A. Données épidémiologiques actuelles

1. Épidémiologie dans le monde *ou incidence*
  - a) Europe Orientale et Asie Centrale
  - b) Asie et Pacifique
  - c) Afrique Subsaharienne
  - d) Moyen-Orient et Afrique du Nord
  - e) Pays industrialisés
  - f) Amérique Latine et Caraïbes
2. Épidémiologie en France

#### B. Le virus de l'immunodéficience humaine – Le sida

1. Présentation - Transmission
  - a) Les deux virus - Les différentes souches virales
  - b) Différents modes de transmission
  - c) L'infection par le VIH-2
2. Méthodes diagnostiques
  - a) Détection de l'antigène p24
  - b) Culture virale
  - c) Détection des acides nucléiques viraux
  - d) Charge virale
  - e) Diagnostic sérologique
3. Suivi virologique des patients
  - a) Bilan initial
  - b) Suivi thérapeutique
  - c) Suivi virologique - ARN-VIH plasmatique
4. L'infection par le VIH
  - a) L'évolution naturelle de l'infection
  - b) Les principales pathologies du SIDA



## II. LE SIDA CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET L'ENFANT

### A. La grossesse chez la femme infectée par le VIH

1. Procréation et VIH
2. Influence du virus sur la grossesse
3. Influence de la grossesse sur le virus

### B. Différentes voies de la transmission materno-foetale du VIH 1

1. Physiopathologie de la transmission materno-foetale
2. Composition de la barrière placentaire
3. Rôle du placenta
4. Rôle des cytokines et du liquide amniotique dans la transmission
5. Grossesse gemellaire et infection
6. Clairance virale
7. Co-infection VIH-1 et VIH-2

### C. Facteurs de risque de la transmission materno-foetale

1. Facteurs virologiques de la transmission materno-foetale
  - a) Type de réplication virale et caractère inducteur de *syncytia*
  - b) Virus et stade clinique SIDA
  - c) Virus et lait maternel
2. Facteurs maternels de la transmission materno-foetale du VIH 1
  - a) Statut immunitaire des mères
  - b) Charge virale
  - c) Etat carenciel maternel
  - d) Rôle d'anticorps facilitants ou neutralisants
  - e) Récepteur de chémokines CCR5 et infection
  - f) Maturation monocytaire et susceptibilité à l'infection
  - g) Autres facteurs
3. Facteurs obstétricaux
  - a) Virus et sécrétions cervico-vaginales
  - b) Prématuration
  - c) Pathologie placentaire et gestes obstétricaux lors de l'accouchement

## D. Infection par le VIH chez le nouveau-né et l'enfant

### 1. Diagnostic

- a) Techniques de diagnostic de l'infection du nouveau-né
- b) Les différentes situations
- c) Indication de l'utilisation des tests génotypiques de résistance

### 2. Stratégies d'utilisation des antirétroviraux

- a) Profil évolutif et marqueurs prédictifs
- b) Traitements antirétroviraux
- c) Chimio prophylaxie des infections opportunistes
- d) Les vaccinations

### 3. Suivi du nouveau-né

- a) En salle de travail
- b) Traitement antirétroviral
- c) Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux

## III. LES TRAITEMENTS - DIFFERENTES INTERVENTIONS POUVANT DIMINUER LA TRANSMISSION MATERNOFOETALE

### A. Les traitements médicamenteux

#### 1. Les traitements antirétroviraux

- a) Femmes ayant une indication de traitement antirétroviral pour elles-mêmes
- b) Femmes n'ayant pas d'indication de traitement antirétroviral pour elles-mêmes
- c) Prise en charge tardive au cours de la grossesse

#### 2. Toxicité des antirétroviraux

- a) Inhibiteurs nucléosidiques
- b) Inhibiteurs non-nucléosidiques
- c) Inhibiteurs de protéase
- d) Multithérapies

#### 3. Anomalies métaboliques et traitements antirétroviraux

- a) Physiopathologie des anomalies métaboliques
- b) Anomalies cliniques et biologiques
- c) Prise en charge

#### 4. Dosages plasmatiques des antirétroviraux : intérêts et limites

- a) Validation des méthodes de dosage
  - b) Interprétation des résultats de dosage
  - c) Intérêt de l'association IP et ritonavir
5. Interactions médicamenteuses
6. Tests de résistances aux antirétroviraux
- a) Tests génotypiques
  - b) Tests phénotypiques
  - c) Indications des tests génotypiques de résistance
7. Prophylaxie des infections opportunistes du VIH
8. Toxicomanie
- a) Méthadone
  - b) Buprénorphine
  - c) Morphine

#### B. Moyens autres que médicamenteux

1. Mesures obstétricales
2. Traitement virucide vaginal
3. Allaitement
4. Supplémentation nutritionnelle/Autres interventions pour réduire le risque de transmission

#### C. Recommandations générales du pharmacien

1. Suivre son traitement
2. Se protéger lors des relations sexuelles
3. Utiliser individuellement des seringues stériles
4. Bien se nourrir
5. L'attitude du pharmacien
6. La vie quotidienne

### CONCLUSION

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## ABREVIATIONS

- Ac : Anticorps
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
- Ag : Antigène
- AIDS : *Acquired immunodeficiency syndrome*
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- AMP : Aide médicale à la procréation
- ARN : acide ribonucléique
- ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
- AZT : Zidovudine
- CDC : *Center for disease control*
- CMV : Cytomégalovirus
- CPK : Créatine phosphokinase
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- Ddc : Zalcitabine
- ddi : Didanosine
- D4T : Stavudine
- EPF : Enquête périnatale française
- IAD : Insémination artificielle avec donneur
- Ig : Immunoglobulines
- IN : Inhibiteur nucléosidique (de la transcriptase inverse)
- INN : Inhibiteur non nucléosidique (de la transcriptase inverse)
- In VS : Institut de veille sanitaire (ex-réseau national de santé publique)
- IP : Inhibiteur de protéase
- IL : Interleukine
- IMG : Interruption médicale de grossesse
- IVG : Interruption volontaire de grossesse
- LTR : *Long terminal repeat*
- MST : Maladies sexuellement transmissibles
- NFS : Numération formule sanguine

- NK : *Natural killer*
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PCR : *Polymerase chain reaction*
- RCP : Résumé des caractéristiques de produits
- SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise
- TI : Transcriptase inverse
- TME : Transmission mère enfant
- 3TC : Lamivudine
- UDI : Utilisateurs de drogues injectables
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# **INTRODUCTION**

## **GENERALE**

C'est en 1981 qu'un médecin de Los Angeles signala à l'organisme chargé de la surveillance sanitaire aux Etats-Unis, le CDC (Centers for Disease Control), une épidémie inhabituelle de pneumonie associée à un déficit immunitaire important chez de jeunes hommes homosexuels. A la fin de l'année 1982, cette maladie de cause inconnue est nommée Acquired Immuno-Deficiency Syndrome (AIDS), en français syndrome immuno-déficitaire acquis (SIDA). En 1983, un premier virus responsable de ce déficit immunitaire est identifié par le professeur L. Montagnier et son équipe de l'Institut Pasteur à Paris.

Aujourd'hui, des progrès considérables ont été faits dans la connaissance de l'infection et de la maladie. Depuis 1996, dans les pays où les traitements antirétroviraux sont disponibles, et en particulier depuis l'introduction des multithérapies, on observe un net ralentissement des infections graves dues au SIDA ainsi qu'une diminution de la mortalité et des hospitalisations liées à la maladie. Néanmoins, on estime aujourd'hui entre 4 000 et 6 000 le nombre de nouvelles contaminations annuelles par le VIH en France. Ainsi, la population des personnes atteintes par le VIH ne cesse d'augmenter et la plupart ignorent leur séropositivité.

Sur quarante millions de personnes vivant avec le VIH dans le monde en 2001, 17,6 millions sont des femmes dont 1,8 million ont été contaminées l'année dernière. Le nombre de grossesse menées à terme par des femmes infectées par le VIH a augmenté depuis la diffusion des traitements antirétroviraux. Il est de l'ordre de 800 par an en France. Un tiers des femmes découvrent leur séropositivité à l'occasion de la grossesse. La transmission mère-enfant représente désormais l'essentiel des cas de contamination pédiatrique. Dans les pays industrialisés, le taux de transmission materno-foetale est d'environ 5 %. En Afrique subsaharienne, il peut dépasser les 30 %.

Après avoir déterminé la situation actuelle de l'épidémie du VIH dans le monde et en France, nous présenterons ce virus et les différentes méthodes utilisées pour le diagnostiquer.

Ensuite, nous ferons un rappel des mécanismes connus physiopathologiques, virologiques et obstétricaux de la transmission materno-foetale, puis, nous étudierons l'infection par le VIH chez le nouveau-né.

Enfin, nous exposerons les différents moyens, médicamenteux ou non, mis en œuvre pour diminuer la transmission materno-foetale et les différents conseils pouvant être délivrés par le pharmacien à la femme enceinte pour faciliter l'adhésion au traitement.



**PREMIERE PARTIE :**

**LE VIH ET LE SIDA**

## A. Données épidémiologiques actuelles

### 1. Epidémiologie dans le monde ou incidence

Depuis le début de l'épidémie, plus de soixante millions de personnes ont été infectées par le virus. Le SIDA est maintenant la première cause de décès en Afrique subsaharienne. Dans l'ensemble du monde, il figure au quatrième rang des maladies les plus meurtrières (184).

A la fin de l'année 2001, on estimait que quarante millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde, dont 17,6 millions de femmes et 2,7 millions d'enfants de moins de quinze ans (fig 1). Cinq millions de personnes auraient été infectées en 2001, dont 1,8 millions de femmes (fig 1). Un tiers environ des personnes vivant aujourd'hui avec le VIH ont entre 15 et 24 ans (184). Sur les trois millions de décès dus au SIDA en 2001, 1,1 million ont été des femmes et 580 000 des enfants de moins de quinze ans (fig 1) (184).

On peut estimer que les trois quarts des cas de contamination pédiatrique ont lieu sur le continent africain. Ainsi, le poids de l'infection pédiatrique est disproportionné par rapport à celui de l'infection des adultes. Les enfants représentaient en 2001 une part extrêmement importante du nombre de nouveaux cas : environ 800 000 sur 5 millions de nouvelles contaminations dans le monde, ce qui correspond à plus de 2190 enfants contaminés quotidiennement (184).

Figure 1 :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DE L'ÉPIDÉMIE D'INFECTION  
À VIH/SIDA DANS LE MONDE,  
DÉCEMBRE 2001**

Nombre de personnes vivant avec le VIH/SIDA	Total	40 millions
	Adultes	37,2 millions
	Femmes	17,6 millions
	Enfants < 15 ans	2,7 millions
Nouveaux cas d'infection à VIH en 2001	Total	5 millions
	Adultes	4,3 millions
	Femmes	2,5 millions
	Enfants < 15 ans	800 000
Décès dus au SIDA en 2001	Total	3 millions
	Adultes	2,4 millions
	Femmes	1,1 million
	Enfants < 15 ans	580 000

Figure 2 :

Adultes et enfants vivant avec le VIH/SIDA  
Estimations à fin 2001

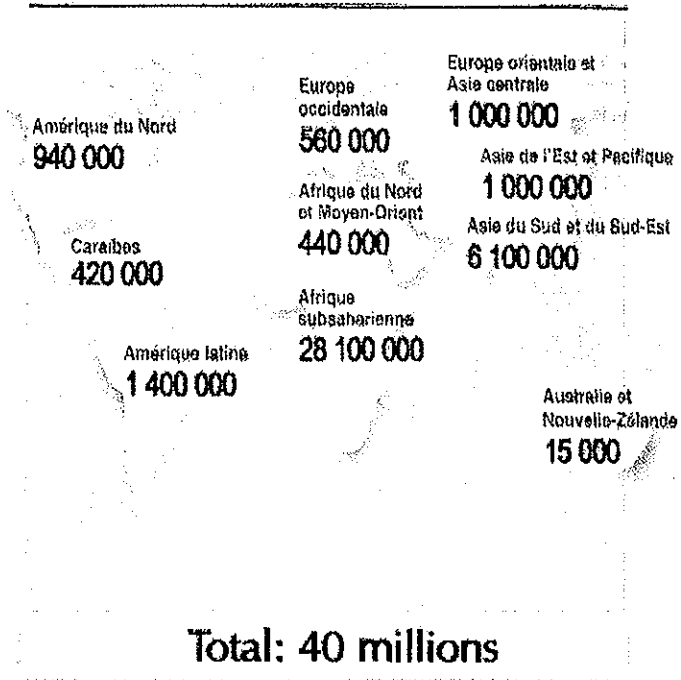


Figure 3 :

Nombre estimatif d'adultes et d'enfants  
infectés par le VIH en 2001

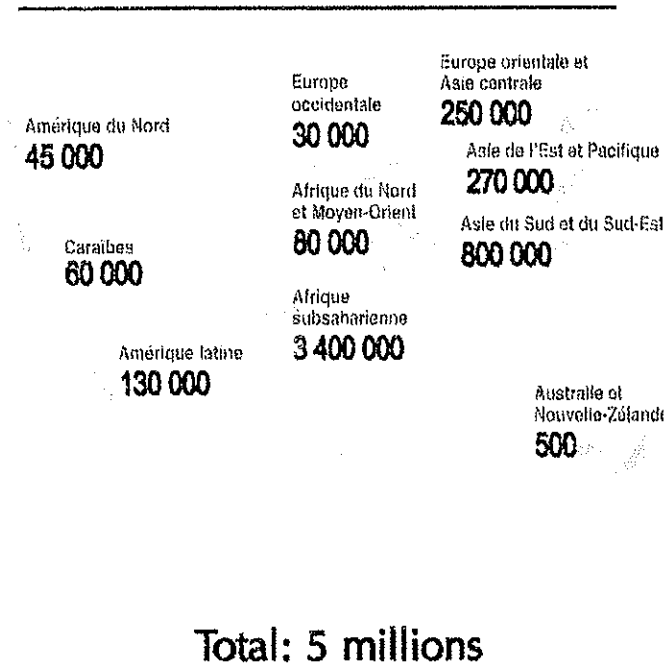
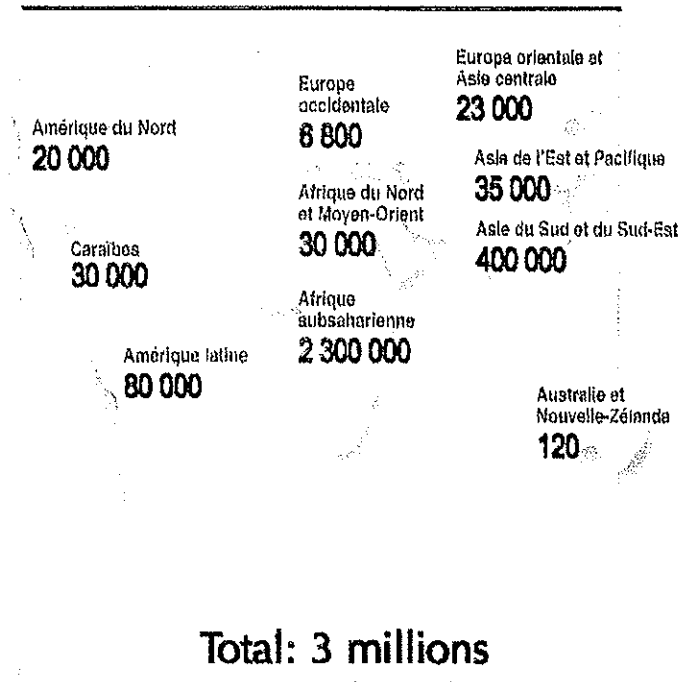


Figure 4 :

Nombre estimatif de décès par SIDA  
chez l'adulte et l'enfant en 2001



a) Europe Orientale et Asie Centrale

L'Europe orientale, et en particulier la Fédération de Russie, continue à subir l'épidémie dont la croissance est la plus rapide dans le monde et le nombre de nouvelles infections monte en flèche. En 2001, on estime que 250 000 nouvelles infections se sont produites dans cette région, portant à un million le nombre de personnes vivant avec le VIH (fig 2 et 3). Etant donné le niveau élevé des autres infections sexuellement transmissibles et les forts taux de consommation de drogues injectables parmi les jeunes, l'épidémie semble prête à s'accroître de manière considérable. Le nombre estimatif de décès par SIDA chez l'adulte et l'enfant en 2001 est de 23 000 (fig 4) (184).

b) Asie et Pacifique

En Asie et dans le Pacifique, on estime que 7,1 millions de personnes vivent actuellement avec le VIH (fig 2), dont 1,07 million d'adultes et d'enfants infectés en 2001 (fig 3). L'épidémie y a coûté la vie à 435 000 personnes en 2001 (fig 4). Les taux de prévalence nationaux apparemment bas dans de nombreux pays de cette région sont dangereusement trompeurs. Ils cachent des épidémies localisées dans diverses régions, y compris dans certains

pays les plus peuplés de la planète. Il existe une grave menace d'épidémies majeures et généralisées. Mais, comme l'ont montré le Cambodge et la Thaïlande, des programmes de prévention à grande échelle, mis en place rapidement, peuvent tenir l'épidémie en échec. Au Cambodge, des efforts concertés, pilotés par un leadership politique et un engagement public déterminés, ont permis d'abaisser la prévalence du VIH parmi les femmes enceintes à 2,3 % à la fin 2000, soit une baisse de près d'un tiers depuis 1997 (184).

#### c) Afrique subsaharienne

Le SIDA a tué 2,3 millions d'Africains en 2001 (184). Au cours de l'année écoulée, on estime que 3,4 millions de nouvelles infections se sont produites en Afrique subsaharienne (fig 3), ce qui signifie que 28,1 millions d'Africains vivent aujourd'hui avec le virus (fig 2). Selon le Ministre sud-africain de la santé, la prévalence du VIH parmi les femmes en consultations prénatales a atteint 24,5 % en 2000. Des données récentes recueillies dans des dispensaires prénatals montrent que dans plusieurs régions de l'Afrique australe, les taux de prévalence chez les femmes enceintes dépassent 30 %. Environ un sud-africain sur neuf (soit 4,7 millions de personnes) vit avec le VIH. En Afrique de l'Ouest, cinq pays au moins connaissent des épidémies graves, avec des taux de prévalence chez l'adulte supérieurs à 5 %. Cependant, la prévalence du VIH chez les adultes en Ouganda continue de baisser et il y a lieu de penser que la prévalence chez les jeunes (en particulier les femmes) est en baisse dans certaines parties du continent. On estime à 2,3 millions le nombre de décès dus au SIDA en 2001 en Afrique subsaharienne (fig 4) (184).

#### d) Moyen-Orient et Afrique du Nord

Au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, le nombre total des personnes vivant avec le VIH est estimé à 440 000 en 2001 (fig 2), dont 80 000 auraient contracté le virus en 2001 (fig 3). La progression de l'épidémie est la plus marquée dans des pays tels que Djibouti, la Somali et le Soudan, qui connaissent déjà des urgences complexes. Si la prévalence du VIH reste faible dans la plupart des pays de la région, un nombre croissant d'infections à VIH est relevé dans plusieurs pays, notamment la République islamique d'Iran, la Jamahiriya arabe libyenne et le Pakistan. Le nombre estimatif de décès dus au SIDA dans cette région en 2001 est de 30 000 (fig 4) (184).

#### e) Pays industrialisés

Une épidémie de plus grande ampleur menace aussi de se produire dans les pays industrialisés où plus de 75 000 personnes ont été infectées par le VIH en 2001 (fig 3), ce qui porte à 1,5 million le nombre total de personnes vivant avec le VIH (fig 2). En Amérique du Nord, dans certaines parties d'Europe et d'Australie, de nouvelles données font état d'une augmentation des taux d'infection à VIH. L'épidémie de VIH en Europe occidentale et centrale est le résultat d'une multitude d'épidémies qui diffèrent dans leur chronologie, leur portée et les populations qu'elles frappent. Le Portugal est confronté à une grave épidémie parmi les consommateurs de drogues injectables. Sur 3 733 nouvelles infections qui y ont été notifiées en 2000, plus de la moitié étaient dues à la consommation de drogues injectables et un peu moins d'un tiers étaient le résultat de rapports hétérosexuels. Les rapports sexuels entre hommes sont une importante voie de transmission dans plusieurs pays dont l'Allemagne, la Grèce et le Royaume-Uni. 26 800 personnes seraient décédées du SIDA en 2001 en Amérique du nord et Europe occidentale (fig 4) (184).

#### f) Amérique Latine et Caraïbes

On estime à 1,8 million (fig 2) le nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH en Amérique latine (1,4 million) et aux Caraïbes (420 000), et à 190 000 le nombre de personnes qui ont contracté le virus au cours de l'année écoulée (fig 3). Les Caraïbes, où la prévalence moyenne du VIH chez l'adulte est d'environ 2 %, sont la deuxième région du monde la plus touchée. Cependant les taux de prévalence du VIH relativement faibles au niveau national dans la plupart des pays d'Amérique du Sud et d'Amérique Centrale masquent le fait que l'épidémie est déjà solidement implantée dans des groupes particuliers de la population. On estime à 110 000 le nombre de décès par SIDA dans cette région en 2001 (fig 4) (184).

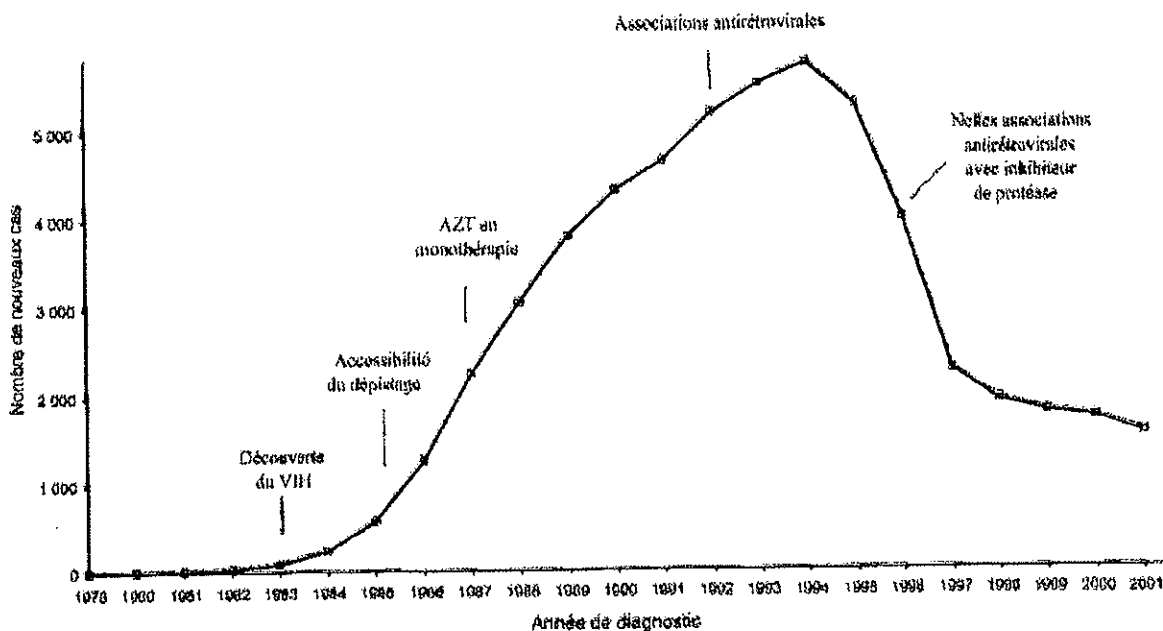
## 2. Epidémiologie en France

Le SIDA, stade avancé de l'infection à VIH, est une maladie à déclaration obligatoire en France depuis 1986. On estime que 80 à 90 % des cas de SIDA et 75 à 85 % des décès par SIDA font l'objet d'une déclaration aux autorités de santé publique, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), ex-Réseau National de Santé Publique.

De 1978 à 1994 : les cas de SIDA reflètent, avec un décalage de quelques années, l'évolution des contaminations par le VIH. En 1995, on observe une première inflexion du nombre de cas de SIDA, qui suit l'apparition des premières associations d'antirétroviraux. En 1996 et 1997, le nombre de diagnostics de SIDA chute de façon spectaculaire. Cette chute traduit l'efficacité des nouveaux traitements (associations d'antirétroviraux incluant des inhibiteurs de protéases), mais elle ne signifie pas une chute du nombre de nouvelles contaminations par le VIH. Entre 1996 et 2001, on estime que le nombre de nouveaux cas de SIDA a diminué de 79 %. De 1998 à 2001, le nombre de cas de SIDA atteint un plateau : dans la période la plus récente, la majorité des séropositifs qui développent un SIDA sont principalement ceux qui n'ont pas bénéficié d'un traitement antirétroviral (fig 5).

Figure 5 :

**Nombre de cas de Sida par année de diagnostic**  
 (France, données au 31 décembre 2001, redressées pour les délais de notification)



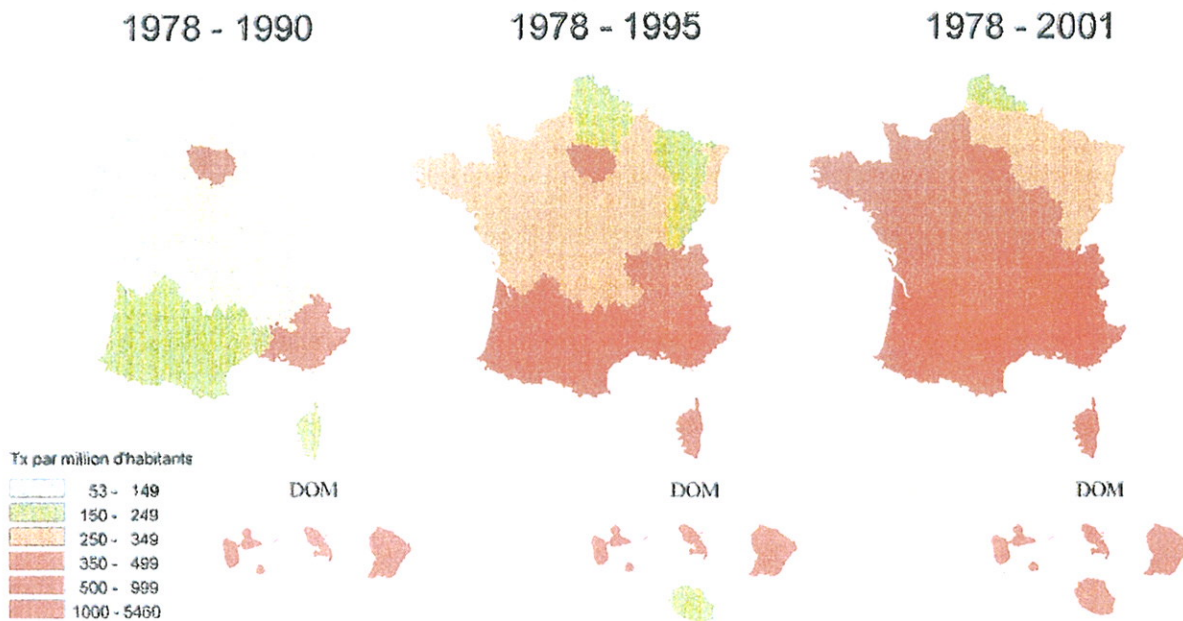
Les cartes de la figure 6 présentent les taux de cas de SIDA cumulés (nombre de cas de SIDA depuis le début de l'épidémie) en 1990, 1995 et 2001. Les disparités géographiques qui apparaissent dès les premières années de l'épidémie se confirment et s'amplifient en 1995 et 2001 :

- Les Antilles, la Guyane, les régions Ile de France et Provence-Alpes-Côte d'Azur sont les régions les plus touchées.
- Sur le reste du territoire, le nombre de cas rapporté à la population est plus faible, tout en montrant un gradient sud-nord.



Figure 6 :

### Taux de cas de Sida cumulés par million d'habitants (France, données du 31 décembre 2001)



Le tableau 1 présente le nombre de cas de SIDA par année de diagnostic selon la région de domicile. Ne sont pas incluses dans ce tableau les personnes dont le domicile est inconnu ou situé à l'étranger (N=966). En métropole et DOM, il y aurait eu 1492 cas de SIDA en 2001. Jusqu'en 1998, on observe une diminution régulière des nouveaux cas de SIDA depuis 1994, et une diminution brutale des décès entre 1996 et 1997 (-77 %). De 1998 à 2001, l'épidémie se stabilise autour de dix nouveaux cas et moins de cinq décès par an. Le nombre de nouveaux cas de SIDA diagnostiqués reste chaque année supérieur au nombre de décès.

Tableau 1 :

## Cas de Sida par région de domicile et par année de diagnostic (France, données au 31 décembre 2001)

Région de domicile	Année de diagnostic									
	<1995	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001		
01 - Alsace	367	61	56	24	25	24	22	(23)	24	(33)
02 - Aquitaine	1 753	274	181	77	69	72	57	(84)	37	(65)
03 - Auvergne	285	62	44	23	16	20	25	(26)	16	(18)
04 - Bourgogne	365	56	48	22	30	22	18	(18)	7	(8)
05 - Bretagne	615	108	76	62	48	42	37	(37)	36	(46)
06 - Centre	584	99	65	67	31	28	36	(37)	18	(23)
07 - Champagne-Ardennes	303	45	35	15	7	15	7	(7)	10	(11)
08 - Corse	180	31	12	9	2	6	7	(7)	2	(2)
09 - Franche-Comté	206	36	21	10	11	14	8	(8)	6	(9)
10 - Ile-de-France	17 387	2 214	1 671	980	771	727	660	(667)	401	(577)
11 - Languedoc-Roussillon	1 199	200	158	78	64	67	78	(80)	22	(41)
12 - Limousin	209	30	28	21	14	9	13	(13)	8	(12)
13 - Lorraine	428	82	58	16	22	17	13	(13)	5	(5)
14 - Midi Pyrénées	1 225	179	140	79	56	53	46	(46)	27	(31)
15 - Nord Pas-de-Calais	535	109	85	46	58	46	40	(51)	15	(21)
16 - Basse-Normandie	358	57	52	18	20	21	14	(14)	10	(18)
17 - Haute-Normandie	453	69	57	32	36	26	19	(19)	24	(28)
18 - Pays de la Loire	728	138	89	43	52	43	50	(52)	37	(51)
19 - Picardie	370	56	35	26	30	20	22	(23)	10	(16)
20 - Poitou-Charentes	449	84	55	30	15	19	19	(20)	21	(27)
21 - P. A. C. A.	4 844	675	503	252	197	190	165	(167)	108	(141)
22 - Rhône-Alpes	1 795	325	277	146	143	112	121	(121)	65	(96)
23 - Outre-Mer	1 501	248	213	148	130	147	156	(158)	136	(195)
Métropole et DOM	36 137	5 239	3 956	2 215	1 849	1 740	1 633	(1 684)	1 046	(1 492)

(Les données entre parenthèses sont les données redressées pour les délais de notification)

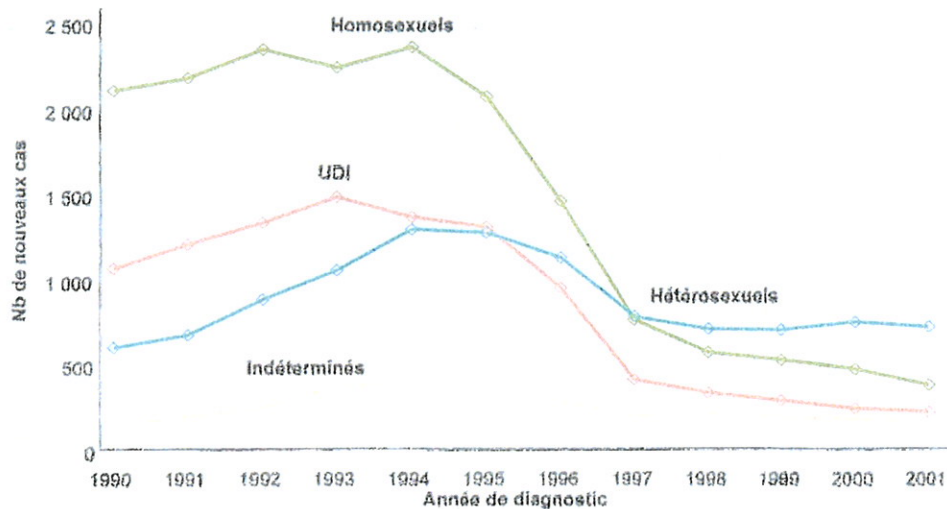
En 1996 et 1997, on observe une diminution brutale du nombre de diagnostics de SIDA pour les hommes contaminés par rapports homosexuels et pour les utilisateurs de drogues injectables (UDI) et une diminution plus modérée pour les personnes contaminées par rapports hétérosexuels. De 1998 à 2001, il y a un ralentissement de la diminution pour les personnes contaminées par rapports homosexuels ou par injection de drogues, mais un arrêt de la diminution pour les personnes contaminées par rapports hétérosexuels (fig 7). L'analyse par groupe de transmission montre que la contamination hétérosexuelle est le mode de contamination le plus fréquent depuis 1997. Elle concerne 41 % des cas de SIDA diagnostiqués en 1999 (deux hommes pour une femme), tandis que les homosexuels/bisexuels représentent 29 % des cas et les usagers de drogues injectables en regroupent 16 %.

L'absence de dépistage avant SIDA est plus fréquente chez les personnes contaminées par rapports hétérosexuels que par les autres modes de contamination. Cette absence de dépistage est plus marquée chez les hommes que chez les femmes.

Figure 7 :

### Cas de sida par année de diagnostic pour les trois principaux modes de contamination et pour les cas dont le mode de contamination est indéterminé

(France, données au 31 décembre 2001, redressées pour les délais de notification)

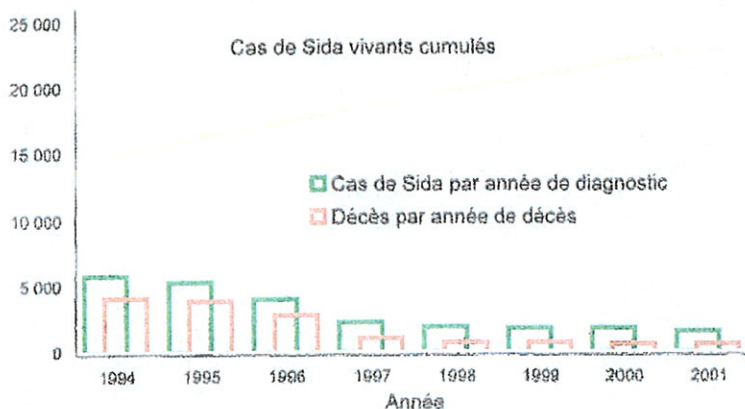


Le nombre de nouveaux cas de SIDA reste chaque année supérieur au nombre de décès par SIDA. Par conséquent, le nombre de personnes vivantes après un diagnostic de SIDA continue à augmenter d'environ 5 % par an depuis 1998. Le nombre de personnes vivantes ayant développé le SIDA est estimé à 23 000 au 31 décembre 2001 (fig 8).

Figure 8 :

### Cas de sida par année de diagnostic, décès par année de décès et nombre de cas de sida vivants au 31 décembre de chaque année

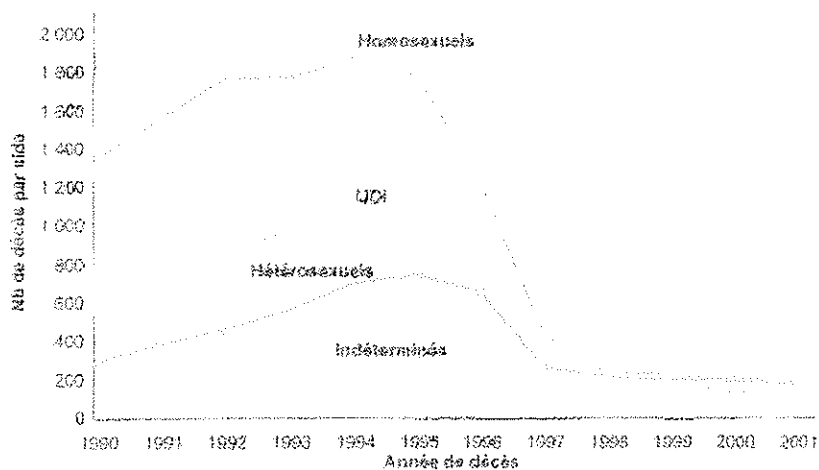
(France, données au 31 décembre 2001, redressées pour les délais de notification)



De 1996 à 1997, on observe une chute du nombre de décès par SIDA, quel que soit le mode de contamination (environ moins 60 % entre 1996 et 1997). Cette chute est encore plus brutale que la chute du nombre de diagnostics de SIDA. En 2000 et 2001, le nombre de décès continue de diminuer chez les utilisateurs de drogue injectable et se stabilise pour les autres modes de contamination (fig 9).

Figure 9 :

**Décès par sida par année de décès  
pour les trois principaux modes de contamination  
et pour les cas dont le mode de contamination est indéterminé**  
(France, données au 31 décembre 2001, redressées pour les délais de notification)



L'infection VIH a représenté la troisième cause de mortalité chez les femmes âgées de 25 à 44 ans entre 1994 et 1995 en France. En 1998, elle ne représentait plus que la huitième cause de décès.

L'incitation au dépistage volontaire est un des éléments essentiels du dispositif de lutte contre l'épidémie d'infection à VIH. La loi du 27 janvier 1993 stipule qu'un test VIH doit être proposé à toute femme enceinte à l'occasion du premier examen prénatal après information sur les risques de contamination. De plus, ce dépistage permet de mettre en place des stratégies de réduction du risque de transmission materno-fœtale. Une enquête réalisée en région parisienne a montré que le pourcentage de femmes déclarant avoir été testées à l'occasion de la grossesse en cours a augmenté de 66 % en 1991 à 73 % en 1993. Une étude auprès des médecins en 1991 a révélé qu'un dépistage de routine était pratiqué dans 79 % des services de consultations prénatales et dans 37 % des services accueillant des femmes pour interruption de grossesse (46).

Prévagest, enquête anonyme non corrélée de séroprévalence VIH dans une population de femmes enceintes de la région parisienne, a été réalisée tous les deux ans depuis 1991, aux mêmes dates, avec la même méthodologie et avec le même laboratoire biologique de référence. Les données démographiques montrent une diminution de 5 % des naissances entre 1991 et 1996, et une diminution de 11 % du nombre d'IVG déclarés entre 1991 et 1995. Entre 1991 et 1997, aucune évolution significative de la prévalence VIH n'a été observée parmi les femmes terminant une grossesse en région parisienne. L'âge moyen des femmes séropositives de Prévagest a augmenté au cours du temps. Les prévalences du VIH par pays/région de naissance ont été stables mais avec, chaque année, une prévalence VIH plus élevée parmi les femmes nées en Afrique subsaharienne. Chaque année, les femmes ayant eu une IVG avaient une prévalence plus élevée que les accouchées (45, 152, 153).

## **B. Le virus de l'immunodéficience humaine et le sida**

### **1. Présentation - Transmission**

#### **a) Les deux virus - Les différentes souches virales**

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent à la famille des rétrovirus. Ces rétrovirus sont essentiellement définis par leur mode répliation (155, 15, 58, 16).

Les rétrovirus se présentent sous forme de particules sphériques d'un diamètre de 80 à 100 nm. Ces particules sont constituées d'une enveloppe externe surmontée de spicules, qui entoure un noyau central ou excentré contenant la nucléocapside (155, 15, 16, 58).

La famille des rétrovirus est divisée en trois sous-groupes. Les VIH font partie du sous-groupe des lentivirus, virus qui provoquent des maladies à évolution lente (cinq à quinze ans) et qui sont cytopathogènes en culture (58, 155, 15, 16).

Deux types de virus ont été identifiés : le VIH-1, répandu en Europe, aux Etats-Unis, en Afrique centrale et orientale et en Asie, et le VIH-2, présent surtout en Afrique de l'Ouest. Le VIH-1 est le virus le plus répandu dans le monde (15, 16).

Le génome du VIH comporte moins de dix mille nucléotides. Le virus est capable de synthétiser une quinzaine de protéines codées par ce génome (fig 10). Ces protéines appartiennent à quatre groupes :

- les premières sont codées par le gène Gag et représentent les protéines internes structurales,

- les secondes sont codées par le gène Pol et sont les enzymes responsables de la multiplication du génome. Ces trois principales enzymes sont la transcriptase inverse, l'endonucléase et la protéase.
- les troisièmes, codées par le gène Env, sont les protéines d'enveloppe et elles permettent l'entrée du virus à travers les membranes cellulaires.
- Les quatrièmes sont codées par une série de gènes (Tat, Rev, Tev, Vif, Vpr, Vpx, Vpu). Les fonctions précises de ces protéines ne sont pas encore parfaitement connues (170). Une même séquence de taille variable (Long Terminal Repeat ou LTR) est présente à chaque extrémité de l'ADN proviral. Elle permet l'intégration du virus dans le génome de la cellule hôte.

Figure 10 : Organisation génétique des rétrovirus

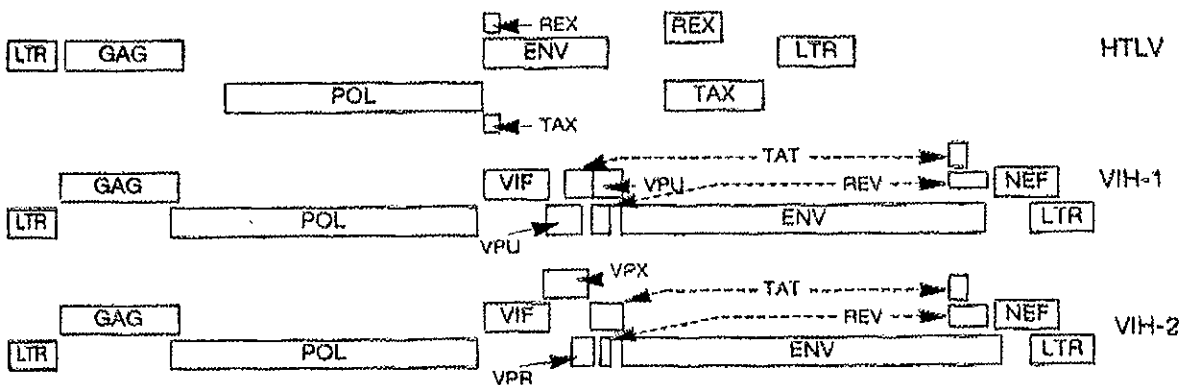


Figure 1.1 Organisation génétique des rétrovirus

Sur la base des distances génétiques entre les VIH-1 retrouvés chez les patients, une classification des VIH-1 en deux groupes distincts, appelés M et O, a été établie. Le groupe M (majoritaire) regroupe, jusqu'à présent, au moins dix sous-types VIH-1 désignés de A à J. En France, ce sont les virus du sous-type B qui sont prédominants. Les VIH-1 du groupe O (Outlier) qui ont été identifiés au Cameroun et au Gabon sont plus rares. Les VIH-2 sont également classés en cinq sous-types génétiques distincts désignés de A à E (15, 16).

Des cas de co-infections d'un même individu par des sous-types VIH distincts sont à l'origine d'infections par des virus recombinants déjà identifiés chez certains patients (15, 16).

Les principales étapes du cycle répliatif du VIH sont :

- *l'invasion cellulaire virale : adsorption et pénétration du virus dans la cellule.*

Les protéines d'enveloppe permettent le franchissement des membranes cellulaires lors des phases d'invasions virales par fusion membranaire. Cette dernière nécessite l'interaction de nombreuses enzymes et proenzymes (gp160), de protéines précurseurs (gp41) et de protéines gp120 de surface associées à des mécanismes d'acidification activateurs.

Ces différentes protéines sont des souches éventuelles de thérapeutiques.

Il a été mis en évidence une participation au mécanisme d'entrée viral cellulaire de protéines à sept domaines transmembranaires de la famille des récepteurs aux chémokines. Des sujets porteurs d'une délétion dans le gène d'un des récepteurs aux chémokines (CCR5) seraient relativement résistants à l'infection ou à sa progression clinique (170, 15, 16).

- *l'intégration du génome viral : synthèse d'ADN proviral, l'intégration de l'ADN proviral au génome de la cellule-hôte, transcription du provirus en ARN génomique, synthèse de protéines virales à partir des ARN messagers viraux, assemblage des polyprotéines virales et encapsidation de l'ARN viral.*

Après fusion membranaire, le core viral envahit le cytoplasme cellulaire. Les principales enzymes présentes de façon active après l'invasion cellulaire sont la transcriptase inverse qui transforme l'ARN en ADN viral et l'ARN polymérase cellulaire qui aide à la multiplication du génome viral. L'intégration de l'ADN proviral au génome de la cellule-hôte se fait grâce à l'endonucléase virale.

Des erreurs lors de l'activité de ces enzymes surviennent en moyenne tous les dix mille nucléotides, ce qui crée une hétérogénéité des génomes viraux. Une sélection est exercée par le milieu pour déterminer si les mutations seront maintenues dans la population virale (170, 15, 16).

Les cellules sensibles à l'infection par le VIH sont principalement celles qui expriment à leur surface le récepteur CD4. Il s'agit de la sous-population de lymphocytes T CD4+ *helper* ou auxiliaires, mais aussi des monocytes/macrophages ou de cellules de la même origine telles les cellules dendritiques et les cellules de Langherans ainsi que les cellules microgliales du cerveau. Ces cellules présentatrices d'antigènes jouent probablement un rôle important de réservoir, de dissémination et d'entrée du virus dans l'organisme (15, 16).

Dans d'autres cellules comme les cellules folliculaires dendritiques, les virus sont simplement emprisonnés sans se répliquer (15, 16).



## b) Différents modes de transmission

Depuis le début de l'épidémie, trois principaux modes de transmission ont été observés :

- la transmission par voie sexuelle,
- la transmission par voie sanguine,
- la transmission verticale (111).

Des estimations de la probabilité de contamination ont été réalisées pour ces différents modes de transmission du VIH, mais elles peuvent varier considérablement selon la présence ou non de facteurs augmentant le risque (111).

A l'échelon mondial, 75 à 85 % des infections par le VIH ont été acquises à l'occasion de rapports sexuels non-protégés. La transmission peut se faire lors de rapports vaginaux, de rapports anaux et plus rarement lors de pratiques oro-génitales ou oro-anales. La totalité des études publiées s'accorde sur le fait que les rapports ano-génitaux représentent un risque majeur de contamination. Les pratiques réceptives présentent un risque plus élevé par rapport aux pratiques insertives. Le risque de contamination dans le sens homme-femme a été estimé à 0,1 % et dans le sens femme-homme à 0,06 % par rapport sexuel. Le risque de transmission du VIH a aussi été estimé pour un partenaire, le taux de transmission de l'homme vers la femme serait de 30 %, et le risque de transmission de la femme vers l'homme serait de 12 % (111).

Le risque de transmission du VIH chez des hétérosexuels et des homosexuels est majoré si le partenaire porteur du VIH est à un stade avancé de l'infection. La contagiosité serait aussi augmentée pendant la phase de primo-infection, en raison d'une élévation de la charge virale. La transmission est favorisée par la présence d'une MST chez le partenaire exposé. Le rôle de la circoncision masculine est moins clair (111).

La transmission par voie sanguine concerne principalement trois groupes de population : les usagers de drogues par voie intraveineuse, les hémophiles et les transfusés. Plus rarement, des contaminations professionnelles en milieu de soins et laboratoires se produisent par inoculation accidentelle de sang contaminé par le VIH (111).

La transmission du virus de la mère à l'enfant peut survenir à différents moments de la grossesse, mais beaucoup d'arguments convergent en faveur d'une transmission tardive en fin

de grossesse, voire au moment de l'accouchement. En période postnatale, c'est uniquement par l'allaitement que l'enfant risque de s'infecter après sa naissance. En l'absence de prévention, le taux de transmission mère-enfant est de l'ordre de 20 % pour le VIH-1 et d'environ 1 % pour le VIH-2. Il n'y a pas de diagnostic prénatal possible (111).

En dehors du sang, du sperme, des sécrétions vaginales et du lait, le VIH a été isolé dans de nombreux liquides biologiques : la salive, les larmes, les urines, le liquide céphalo-rachidien et le liquide broncho-alvéolaire. Mais, la présence du virus n'implique pas automatiquement sa transmissibilité, en raison de la faible concentration virale et de la présence éventuelle de composants inactivants de virus (111).

### c) L'infection par le VIH-2

Le VIH-2 se rencontre surtout en Afrique occidentale, mais il a été aussi retrouvé en Afrique orientale, en Europe, en Asie et en Amérique latine. La transmissibilité et la pathogénicité des deux virus diffèrent. Le VIH-2 est moins transmissible (cinq fois moins) et son évolution vers le stade SIDA moins rapide (quinze à seize ans) que pour le VIH-1. Leurs modes de transmission sont identiques. Toutes les manifestations survenant au cours du VIH-1 ont été décrites au cours de l'infection par le VIH-2, qu'il s'agisse de pathologies liées au déficit immunitaire ou au virus lui-même. Cependant, le taux de progression vers les infections opportunistes est significativement plus faible que pour le VIH-1.

Les marqueurs prédictifs de l'évolution sont les signes cliniques, le nombre ainsi que le pourcentage de lymphocytes CD4. Il n'existe pas de test permettant de quantifier l'ARN VIH-2 plasmatique. La seule mesure possible est celle des virémies cellulaires et plasmatiques, mais ces techniques ne sont pas disponibles en routine.

La transmission materno-foetale du VIH-2 est possible même si sa fréquence est moins élevée que celle du VIH-1 (< 5 %) (67, 54).

## 2. Méthodes diagnostiques

### a) Détection de l'antigène p24

Les antigènes viraux circulants correspondent aux particules virales et aux protéines virales libres. Les méthodes ELISA commercialisées détectent essentiellement la protéine p24 du VIH-1. Cette protéine se trouve sous forme libre, soit en cas de production en excès lors de

la réplication virale intracellulaire, soit en cas de dégradation des particules virales circulantes. La positivité de la réaction peut être confirmée par un test de neutralisation qui inhibe spécifiquement la détection de l'antigène et permet ainsi d'exclure un possible faux positif. La recherche de l'antigène p24 dans le sérum est principalement indiquée chez le nouveau-né de mère séropositive pour le VIH-1 et lors d'une suspicion de primo-infection (1, 2).

#### b) Culture virale

La culture virale lymphocytaire s'applique à toutes les souches virales. L'isolement viral se fait à partir des cellules mononucléées sanguines ou du plasma du sujet infecté grâce à l'adjonction de cellules mononucléées de donneurs sains qui servent de support pour la multiplication virale. Une variante particulière est fondée sur la purification des cellules CD4+ du sujet infecté et leur activation avant co-culture. La multiplication virale est détectée par l'apparition de l'antigène p24 et/ou d'une activité enzymatique de transcription inverse dans le milieu de culture (1, 2).

Cette technique ne peut s'effectuer que dans un laboratoire de haute sécurité ; elle est longue et coûteuse.

Chez le nouveau-né, cette détection doit être sensibilisée par ultracentrifugation du surnageant ou par ELISA (157).

#### c) Détection des acides nucléiques viraux

L'amplification génique (PCR ou amplification multi-enzymatique de type NASBA®) permet de détecter l'ADN proviral intégré dans l'ADN cellulaire et, après une étape supplémentaire de transcription inverse, l'ARN génomique contenu dans les particules virales. Cette technique est plus sensible que l'isolement viral, mais elle comporte aussi des limitations techniques (1, 2).

La PCR permet d'amplifier des régions conservées du génome viral, quelle que soit la souche virale. Cette technique de détection d'infection virale par amplification génique est intéressante chez les malades qui ont une charge virale basse. Elle est bien adaptée à l'étude de prélèvements congelés pour lesquels l'isolement viral est plus difficile (1, 2).

Une technique d'hybridation amplifiée sans amplification génique fondée sur l'utilisation de sondes ramifiées («ADN branché») a une sensibilité qui serait proche de l'amplification génique. Par rapport à cette dernière, elle a l'avantage d'être plus

reproductible, moins sensible aux problèmes de contamination et de variabilité génétique mais elle a l'inconvénient d'utiliser un grand volume d'échantillon biologique (1, 2).

#### d) Charge virale

La détection du génome ARN des particules virales libres dans le plasma en phase de réplication constitue la quatrième méthode de diagnostic d'infection à VIH.

Trois techniques sont actuellement utilisables : l'amplification génique (PCR) AMPLICOR MONITOR® (Roche), l'amplification génique NASBA® (Nucleic Acid Sequence Based Amplification d'Organon Teknica) et la technique d'hybridation amplifiée (ADN branché) QUANTIPLEX® (Chiron) (1, 2).

Leur utilisation chez le nouveau-né n'est pas courante en raison d'un seuil de détection faible et de la nécessité d'un trop grand volume de plasma (100 µl de plasma) (157, 51).

Le coût de ces techniques semble trop élevé pour en faire un test de dépistage dans les pays en voie de développement (51). La technique de DNA branché (Chiron) est utilisable pour tous les sous-types viraux. Elle nécessite 2 ml de plasma, ce qui ne lui permet pas d'être utilisée comme test de dépistage en période néonatale (51).

L'incertitude sur la mesure de la charge virale est élevée. La variabilité de la mesure est due à la variabilité des conditions de mesure au laboratoire et à la fluctuation de la quantité de virus dans le plasma des sujets infectés, indépendamment de bouleversements majeurs dans le cours de l'infection.

#### e) Diagnostic sérologique

Le diagnostic sérologique permet la réalisation des tests de dépistage de façon indirecte. La détection des anticorps anti-VIH repose sur la réalisation et la visualisation d'une réaction antigène-anticorps entre les anticorps sériques du sujet infecté et des antigènes viraux produits en laboratoire. Les méthodes de référence sont actuellement les méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA, méthodes rapides, reproductibles et automatisables. Les tests sérologiques de première et deuxième générations ne mettent en évidence que des anticorps de la classe des IgG. Ceux de troisième génération, qui constituent la majorité des tests utilisés en routine, détectent les IgM et les IgG. Une nouvelle catégorie de tests est apparue, tests dits de quatrième génération, permettant la détection combinée de la protéine p24 du VIH-1 et des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2.

Tous les tests de dépistage comportent le risque de résultats faussement positifs. Cette limite impose, en cas de positivité ou de discordance, le recours à des tests de confirmation.

Pour les tests de confirmation, la technique de référence est le Western blot où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. La présence d'anticorps contre une protéine donnée (glycoprotéines d'enveloppe, protéines de core, enzymes) est révélée par une réaction immuno-enzymatique.

### 3. Suivi virologique des patients

#### a) Bilan initial

Le diagnostic sérologique doit être pratiqué en première intention. Sur le sérum du sujet suspect d'infection, est pratiqué un double test ELISA, utilisant deux méthodes ELISA distinctes dont une ayant une spécificité mixte VIH-1 et VIH-2.

Si le résultat est doublement négatif, on peut affirmer l'absence de séroconversion vis-à-vis du VIH et, donc, sauf dans le cas d'une très forte suspicion de primo-infection récente, l'absence d'infection par le virus.

Si le résultat est dissocié ou doublement positif, on a recours au Western Blot comme test de confirmation sur un deuxième prélèvement. La présence en Western Blot de bandes correspondant aux protéines du VIH-1 mais ne remplissant pas les critères de positivité définit un Western Blot indéterminé. Celui-ci peut traduire une séroconversion en cours contre le VIH-1, une infection à VIH-2 avec des anticorps donnant des réactions croisées ou une réactivité non spécifique vis-à-vis de certaines protéines virales. Il importe alors de pratiquer un Western Blot VIH-2 et de refaire après quelques semaines un Western Blot VIH-1. Si, dans l'un ou l'autre des cas, les critères de positivité sont remplis, le diagnostic d'infection est porté. Si le Western Blot reste indéterminé ou se négative, le diagnostic d'infection est exclu (1, 2).

#### b) Suivi thérapeutique

Chez le patient traité, le suivi est orienté vers trois axes :

- l'efficacité immuno-virologique du traitement,
- l'adhésion au schéma thérapeutique prescrit,
- la tolérance clinique et la toxicité biologique.

Le suivi repose sur un contrôle biologique (ARN-VIH, CD4, NFS, transaminases), un mois après l'initiation du traitement, pour vérifier l'existence d'un début de réponse et l'absence de toxicité immédiate. La surveillance ultérieure de l'efficacité et de la toxicité est trimestrielle (ARN-VIH, CD4).

Le dosage plasmatique des antirétroviraux doit être réalisé dans certaines situations. En début de traitement, pour certaines molécules, en cas de terrain favorisant (hépatopathie, alcoolisme), un suivi mensuel peut être nécessaire. Il repose sur les paramètres habituels : toxicité hématologique (NFS), hépatique (transaminases, bilirubine), pancréatique (amylase, lipase), rénale (créatininémie) et musculaire (CPK).

Un bilan métabolique à jeun doit être réalisé chez tous les patients sous multithérapie. Il comporte une glycémie, un dosage de cholestérol et de triglycérides, voire un test de tolérance au glucose.

Chez les patients ayant un déficit immunitaire, en l'absence ou en cas d'échec immunologique, le but du suivi clinique est de dépister une éventuelle infection opportuniste. La réalisation d'un fond d'œil et la recherche de marqueurs de réplication du CMV (antigénémie pp65, PCR-CMV) sont recommandés tous les six mois chez les patients ayant moins de 50 CD4/mm<sup>3</sup> (tableau 2) (54).

Tableau 2 :

Suivi biologique d'une personne infectée par le VIH traitée ou non par les antirétroviraux

	Bilan Initial	Patients non traités	Patients traités (tous les 3 mois)	Patients traités avec CD4 <50 (tous les 3 mois)
Sérologie VIH	+	-	-	-
NFS, plaquettes	+	+	+	+
CD4-CD8	+	+	+	+
ARN-VIH	+	+	+	+
Transaminases	+	+	+	+
Créatinémie	+	+	+	+
		} 3 à 6 mois		
Sérologie VHB	+	Tous les ans si recherche négative au bilan initial		
Sérologie VHC + PCR VHC	+			
Sérologie toxoplasmose	+			
Sérologie CMV	+			
Sérologie syphillis	+			
IDR 10u	discutée	-	-	-
Examen gynécologique	+	annuel	annuel	semestriel
Radio du thorax	+	-	-	-
Fond d'œil	-	-	-	+
CMV (antigénémie ou PCR)	-	-	-	semestriel
Hémoculture (recherche de MAC)	-	-	-	semestriel
Surveillance de la toxicité des antirétroviraux : GPK, bilirubine, amylase, créatinine, glycémie, triglycérides, cholestérol (à jeun)	-	-	+	+

En cas d'échec thérapeutique, la première étape est de confirmer l'échec virologique par un contrôle rapproché de l'ARN-VIH plasmatique. Une cause d'ascension transitoire de la charge virale doit être éliminée : infection intercurrente, vaccination, interruption thérapeutique temporaire... La deuxième étape vise à vérifier l'adhésion thérapeutique. On pourra s'aider de marqueurs biologiques (macrocytose, hypertriglycémie, hyperbilirubinémie...), du dosage du taux sérique de certaines molécules en les interprétant par rapport à l'heure de la dernière prise.

Si l'adhésion thérapeutique semble bonne, il faut rechercher des causes pharmacologiques individuelles aboutissant à des concentrations thérapeutiques inefficaces : mauvaise adsorption, décalage des horaires de prise, réduction posologique liée à des effets secondaires ou à des interactions médicamenteuses. Il peut être utile de pratiquer des tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux (54).

#### c) Suivi virologique - ARN-VIH plasmatique

L'ARN-VIH plasmatique est un marqueur prédictif de l'évolution de l'infection, indépendant et complémentaire du taux de CD4. Ce marqueur se révèle indispensable au suivi thérapeutique, apportant une information pertinente sur l'efficacité, la tolérance, voire l'observance d'un traitement antirétroviral.

En l'absence de traitement, une surveillance du taux d'ARN-VIH tous les trois à six mois reste suffisante. La décision d'instaurer un traitement justifie deux mesures à quelques semaines d'intervalle. Après initiation du traitement, une première mesure devrait être réalisée à un mois afin de vérifier une diminution correcte de la charge virale circulante. Par la suite, une surveillance régulière tous les trois mois semble raisonnable, sauf en cas de difficultés particulières. En cas de rebond, il convient de contrôler les résultats par une deuxième mesure avant de changer de traitement (54).

### 4. L'infection par le VIH

#### a) L'évolution naturelle de l'infection

L'évolution spontanée de l'infection VIH peut être divisée en trois phases : la phase aiguë ou primo-infection, qui dure quelques semaines, la phase chronique, qui dure quelques années, caractérisée par une latence clinique mais sans latence virologique, et la phase finale symptomatique qui dure de quelques mois à peu d'années (82).



La primo-infection correspond à la période de quelques semaines qui suit immédiatement le début de l'infection par le VIH. Elle passe souvent inaperçue, mais elle peut s'accompagner de signes de virose banals : fièvre, asthénie, céphalées, éruptions cutanées, dysphagie, myalgies et amaigrissement. De nombreuses manifestations cliniques peuvent accompagner ce syndrome, les signes cliniques relevés le plus fréquemment étant : cutanéomuqueux, ganglionnaires, digestifs et neurologiques. Les principales anomalies biologiques rencontrées sont hématologiques (thrombopénie, lymphopénie initiale puis hyperlymphocytose) et hépatiques (hépatite aiguë cytolytique souvent asymptomatique et anictérique). Une primo-infection symptomatique ou syndrome rétroviral aigu est un élément de mauvais pronostic. Pendant les deux à quatre semaines qui suivent la contamination, le VIH infecte les cellules du système immunitaire. Il se multiplie rapidement dans les lymphocytes CD4 et les macrophages des ganglions lymphatiques. Trois à six semaines après la contamination par le VIH, des anticorps spécifiques du VIH deviennent détectables dans le sérum des malades infectés (82, 91).

En l'absence de traitement antirétroviral, la quasi-totalité des sujets infectés par le VIH évolue vers le SIDA, ultime expression de la destruction progressive du système immunitaire. Les Centers for Diseases Control (CDC) ont proposé, en 1987, une classification en quatre groupes qui s'excluent mutuellement : un patient ne peut appartenir simultanément à deux groupes et, au cours de son évolution, ne peut revenir à un stade classant antérieur (tableau 3). Puisqu'il s'agit de groupes et non de stades cliniques de l'infection, elle ne peut être directement ou isolément utilisée à des fins pronostiques. Une autre classification par stades de sévérité croissante, fondée sur la numération de lymphocytes CD4 et des paramètres cliniques est utilisée depuis 1993 (tableaux 4 et 5) (82).

De nombreux facteurs influencent la progression jusqu'au stade SIDA : l'âge, le taux d'hémoglobine, le taux de décroissance des lymphocytes T CD4+, la charge virale initiale et l'ancienneté du SIDA (72). Ils sont indépendants du sexe, de la race, du mode de contamination et du statut socio-économique (72). La survenue d'infections systémiques qui activent les lymphocytes et les macrophages, la malnutrition et la cachexie influencent la progression de l'infection VIH (72).

Tableau 3 :

Classification des manifestations de l'infection par le VIH 1987 [3]

Quatre groupes s'excluant mutuellement

- *Groupe I : Primo-infection*  
Séroconversion prouvée, symptomatique ou non
- *Groupe II : Sans symptômes cliniques*  
IIA : sujets sans anomalies biologiques  
IIB : sujets avec anomalies biologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie ou lymphopénie T C thrombopénie, hypergammaglobulinémie, anergie cutanée)
- *Groupe III : Syndrome lymphadénoopathique chronique*  
Présence, pendant au moins trois mois, de ganglions, d'au moins 1 cm de diamètre, dans au moins deux aires extra-inguinales  
IIIA : sujets sans anomalies biologiques  
IIIB : sujets avec anomalies biologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie ou lymphopénie T thrombopénie, hypergammaglobulinémie, anergie cutanée)
- *Groupe IV : il se divise en 5 sous-groupes ne s'excluant pas*
- IVA : Signes généraux  
Un ou plusieurs signes parmi lesquels fièvre durant plus d'un mois, amaigrissement non désiré de 10 p. 100 du poids corporel habituel, diarrhée durant plus d'un mois
- IVB : Signes neurologiques  
B1 : atteinte centrale (méningite, encéphalite, myélopathie)  
B2 : neuropathie périphérique
- IVC : Infections opportunistes  
C1 : infections parmi lesquelles pneumocystose, cryptosporidiose, toxoplasmose cérébrale, is candidose œsophagienne, bronchique ou pulmonaire, cryptococcose, histoplasmosse disséminée, coccidiomycose disséminée, mycobactériose atypique, cytomegaloviruse disséminée, herpès muqueux chronique, herpès virale digestive, respiratoire ou disséminée, leucoencéphalite progressive  
C2 : autres infections parmi leucoplasie « chevelue » de la cavité buccale, zona atteignant plus d'un territoire, septicémie à salmonelle récidivante, tuberculose, candidose buccale, nocardiose
- IVD : Affections malignes parmi sarcome de Kaposi, lymphome malin non hodgkinien, lymphome cérébral isolé
- IVE : Autres manifestations parmi pneumopathie lymphoïde interstitielle chronique et tout autres manifestations ne pouvant être classées dans un des groupes précédents

Tableau 4 :

Catégories cliniques selon les nouvelles classifications et définitions du sida, 1993 [2]

<p><b>Catégorie A</b> Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infection VIH asymptomatique ;</li> <li>- LGP ;</li> <li>- primo-infection symptomatique.</li> </ul> <p><b>Catégorie B</b> Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ;</li> <li>• elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH.</li> </ul> <p>Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- angiomatose bacillaire ;</li> <li>- candidose oro-pharyngée ;</li> <li>- candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement ;</li> <li>- dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome <i>in situ</i> ;</li> <li>- syndrome constitutionnel : fièvre (<math>\geq 38,5^\circ\text{C}</math>) ou diarrhée supérieure à 1 mois ;</li> <li>- leucoplasie chevelue de la langue ;</li> <li>- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome ;</li> <li>- purpura thrombocytopénique idiopathique ;</li> <li>- salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens ;</li> <li>- neuropathie périphérique.</li> </ul> <p>Cette catégorie est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu.</p> <p>* Nouvelles pathologies ajoutées en 1993.</p>	<p><b>Catégorie C</b> Cette catégorie correspond à la définition de chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté un pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire ;</li> <li>- candidose de l'œsophage ;</li> <li>- cancer invasif du col* ;</li> <li>- coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire ;</li> <li>- cryptococcose extrapulmonaire ;</li> <li>- cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois ;</li> <li>- infection à CMV (autre que foie, rate, ou glans) ;</li> <li>- rétinite à CMV (avec altération de la vision) ;</li> <li>- encéphalopathie due au VIH ;</li> <li>- infection herpétique, ulcères chroniques récurrents à 1 mois, ou bronchique, pulmonaire, œsophagienne ;</li> <li>- histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire ;</li> <li>- isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois) ;</li> <li>- sarcome de Kaposi ;</li> <li>- lymphome de Burkitt ;</li> <li>- lymphome immunoblastique ;</li> <li>- lymphome cérébral primaire ;</li> <li>- infection à <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>kansasii</i> disséminée ou extrapulmonaire ;</li> <li>- infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, qu'elle soit le site (pulmonaire* ou extrapulmonaire) ;</li> <li>- infection à mycobactérie, identifiée ou non disséminée ou extrapulmonaire ;</li> <li>- pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> ;</li> <li>- pneumopathie bactérienne récurrente* ;</li> <li>- leuco-encéphalopathie multifocale progressive ;</li> <li>- septicémie à <i>Sabunella non typhi</i> récurrente ;</li> <li>- toxoplasmose cérébrale ;</li> <li>- syndrome cachectique dû au VIH.</li> </ul>
---	---

Tableau 5 :

Révision 1993 du système de classification de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents [1]

Nombre de lymphocytes T CD4+	Catégories cliniques		
	(A) Asymptomatique primo-infection ou LGP	(B) Symptomatique sans critères (A) ou (C)	(C) Sida
$> 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
$200-499/\text{mm}^3$	A2	B2	C2
$< 200/\text{mm}^3$	A3	B3	C3

■ Définition du sida (OMS/CDC 1987) [1] (+ 3 pathologies)

□ Définition du sida (CDC 1993) [2]

Correspondance entre valeur absolue et pourcentage des lymphocytes T CD4+ :

$\text{CD4}^+ \geq 500/\text{mm}^3 \geq 29$  p. 100

$\text{CD4}^+ 200-499/\text{mm}^3 14-28$  p. 100

$\text{CD4}^+ < 200/\text{mm}^3 < 14$  p. 100

La définition des catégories cliniques A, B et C est indiquée tableau 4 III.

LGP, lymphadénopathie généralisée persistante

## b) Les principales pathologies du SIDA

Le déficit immunitaire progressif associé à l'infection par le VIH participe à la survenue d'infections opportunistes. Ces infections opportunistes sont largement responsables de la morbidité et de la mortalité liées à l'infection par le VIH.

Le recours aux multithérapies antirétrovirales a entraîné une forte baisse de l'incidence des infections opportunistes, ainsi qu'une modification de leur présence clinique. La réactivation brutale d'une infection opportuniste latente peut néanmoins survenir dans les premiers mois qui suivent le début d'une multithérapie antirétrovirale. Le nombre moyen de lymphocytes T CD4+ à partir duquel apparaissent les infections opportunistes s'est élevé pour la plupart d'entre elles depuis l'introduction des multithérapies antirétrovirales. Une amélioration clinique et biologique des infections opportunistes est fréquemment rapportée chez des patients mis sous multithérapie antirétrovirale. Cette amélioration dépend du maintien de la réponse immuno-virologique aux antirétroviraux. Ces observations ont conduit à envisager l'arrêt des traitements préventifs des infections opportunistes. Les données disponibles indiquent que de tels arrêts sont possibles en cas de remontée significative et maintenue sur plusieurs mois des lymphocytes T CD4+ sous multithérapie antirétrovirale. La possibilité d'arrêts des traitements préventifs concerne principalement la prévention primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose, la prévention primaire des infections à mycobactéries atypiques et la prévention secondaire des infections à cytomégalovirus (77).

Même si le nombre de chacune des pathologies inaugurales du SIDA a diminué depuis le second semestre de 1996, leur fréquence évolue de façon différente. Ainsi, la fréquence de la pneumocystose inaugurale du SIDA, qui avait diminué jusqu'en 1995, augmente depuis 1996 pour représenter 29 % des diagnostics inauguraux au cours du premier semestre 1998. A l'inverse, la fréquence de l'infection à CMV, qui avait progressivement augmenté jusqu'en 1995, diminue depuis 1996. La fréquence de la toxoplasmose cérébrale est relativement stable sur les dernières années. La fréquence du Kaposi inaugural continue de diminuer et elle représente 7 % des diagnostics en 1998. La fréquence des lymphomes augmente de façon assez régulière pour représenter 7 % des diagnostics inauguraux au premier semestre 1998 (153).

**DEUXIEME PARTIE :**  
**LE SIDA CHEZ LA FEMME**  
**ENCEINTE ET L'ENFANT**

## **A. La grossesse chez la femme infectée par le VIH**

### **1. Procréation et VIH**

Dans les pays industrialisés, le risque de transmission mère-enfant a diminué et l'espérance de vie des femmes infectées par le VIH a augmenté en quelques années. Ainsi, le projet de grossesse occupe aujourd'hui une place plus volontiers reconnue (116). Chaque année, les demandes d'aide à la procréation ne cessent de croître surtout de la part des couples séro-différents dont l'homme est séropositif (54). Dans ce contexte, il faut informer le couple des différentes solutions possibles et de leur risque de transmission virale. Ce risque est évalué au cas par cas en fonction de la situation médicale et psychologique de chacun (54).

Il y a quelques années, le dilemme de poursuivre ou interrompre la grossesse était au premier plan. De nos jours, plus des deux tiers des femmes séropositives poursuivent leur grossesse. La plupart des avortements ont lieu dans le cadre de l'interruption volontaire de grossesse, mais il existe encore des demandes d'interruption de grossesse pour indications médicales (116).

L'accès à l'interruption de grossesse doit être assuré aux femmes, hors de toute contrainte, dans le cadre de la loi française. Les femmes doivent être informées de ces dispositions légales qui distinguent les interruptions volontaires de grossesse (IVG) jusqu'à douze semaines d'aménorrhée et les interruptions pour motif médical (IMG) au-delà de douze semaines. La décision d'IMG prend en compte les risques encourus par la mère à poursuivre la grossesse et les risques pour l'enfant. Ceux-ci doivent être évalués en fonction de l'état clinique, immunitaire et virologique, et des pathologies associées en tenant compte de l'âge gestationnel. Ainsi, l'examen du dossier doit se faire en concertation entre l'équipe du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal et le médecin habituel de la femme.

Des équipes compétentes doivent amener les couples à privilégier la technique de procréation semblant la moins risquée dans le cadre d'une aide médicale à la procréation (AMP). Cette AMP va différer selon que les couples sont séro-différents, que l'homme, la femme ou les deux partenaires soient infectés par le VIH (54).

La procréation chez des couples séro-différents soulève une série de questions éthiques et juridiques qui ont été analysées dans le rapport commun du Conseil National du SIDA et du Comité Consultatif National d'Éthique. Ces deux instances ont conclu qu'il fallait privilégier la technique de procréation semblant la moins risquée (54).

Dans le cas de couples séro-différents dont l'homme est séropositif, leurs recommandations sont, depuis 1998, l'utilisation de sperme préparé (séparation des

spermatozoïdes du liquide séminal par centrifugation et migration puis lavages successifs) et testé négatif pour le VIH. L'insémination artificielle avec donneur (IAD) peut être proposée aux couples refusant toute prise de risque. L'insémination artificielle intra-utérine, et la fécondation *in vitro*, classique ou avec injection intracytoplasmique sont désormais possibles en utilisant des spermatozoïdes préparés et testés négatifs pour le VIH. Ces méthodes réduisent de façon très significative le risque de transmission du VIH à la femme (54).

Pour les couples séro-différents dont la femme est séropositive, il n'existe pas de risque de contamination du conjoint si la fécondation est obtenue par insémination artificielle. Aucune intervention médicale n'est nécessaire dans la mesure où il n'y a pas de stérilité associée. La prise en charge des femmes séropositives ayant des problèmes d'infertilité n'est pas possible actuellement en France (54). La réalisation d'une «auto-insémination» par le couple à domicile est simple et évite toute exposition. Le problème est celui de la transmission du VIH à l'enfant (117). Si la femme a un SIDA, un déficit immunitaire sévère et/ou une charge virale élevée, on doit déconseiller toute grossesse, surtout si elle vit séparée de sa famille. A l'opposé, si la femme n'a ni signe clinique, ni déficit immunitaire, ni charge virale élevée et qu'elle est très entourée par sa famille, l'attitude peut être beaucoup plus souple (89).

Pour les couples où les deux partenaires sont séropositifs pour le VIH, le problème de transmission materno-foetale reste le même que précédemment. Des incertitudes persistent sur le risque de surinfection réciproque avec des souches résistantes aux antirétroviraux. Les couples doivent en être informés (54).

Devant l'évolution rapide des connaissances, il faut éviter à la fois la dramatisation et la banalisation des questions se posant à toute femme infectée par le VIH qui envisage d'avoir un enfant. La tâche de l'équipe médicale (infectiologue, obstétricien et pédiatre) est de présenter pour chaque individu les éléments favorables et défavorables, et de souligner les effets secondaires plus ou moins sévères de l'exposition aux antirétroviraux *in utero*. Il faut savoir, parfois, refuser une logique d'enfant «à tout prix» dans des situations médicales défavorables ou limites, quelle que soit la pathologie concernée (117).

## 2. Influence du virus sur la grossesse

Les accouchements prématurés et l'hypotrophie foetale sont plus fréquents dans les cohortes de femmes infectées par le VIH que dans la population générale. Le rôle du VIH ressort de certaines études africaines mais, dans la pratique européenne, d'autres facteurs de risque jouent probablement un rôle plus important (toxicomanie et/ou alcoolisme, tabagisme,

problèmes sociaux ou de couples) (52).

### 3. Influence de la grossesse sur le virus

Il semble maintenant établi que le risque de progression vers le SIDA ou le décès n'est pas augmenté par la survenue d'une grossesse. La grossesse est même pour certaines femmes une occasion d'accéder aux soins ou de s'impliquer dans leur santé.

L'influence des modifications immunitaires liées à la grossesse sur l'infection par le VIH n'a pas été clairement établie mais elle semble très modeste. Il existe une sécrétion augmentée de certaines interleukines, comme IL2 et IL6, qui peuvent agir sur la réplication du virus au moins *in vitro*. On note aussi une diminution de l'activité NK, elle-même impliquée dans la lutte antivirale. Au cours de la grossesse d'une femme séropositive, un certain nombre de modifications ont été décrites : baisse prolongée du taux des lymphocytes T CD4+ par rapport à une grossesse normale, détection d'une réplication virale accrue au cours du deuxième trimestre, mais il n'existe pas de données précises sur l'évolution des charges virales cellulaires plasmatiques au cours de la grossesse (22).

Au plan clinique, on distingue deux situations différentes :

- Chez une femme à un stade évolué avec un taux de lymphocytes T CD4+ inférieur à  $200/\text{mm}^3$  et une charge virale élevée, *a fortiori* si elle est au stade de SIDA, le risque immédiat d'aggravation au cours de la grossesse paraît important.
- Lorsque la femme est cliniquement asymptomatique avec un taux de lymphocytes T CD4+ supérieur à  $200/\text{mm}^3$  et une charge virale basse ou indétectable, le rôle péjoratif éventuel de la grossesse sur l'évolution ultérieure de l'infection à VIH n'a pas été clairement mis en évidence (22).

## **B. Différentes voies de la transmission materno-fœtale du VIH 1**

### 1. Physiopathologie de la transmission materno-fœtale

Le taux de transmission du virus de la mère à l'enfant en l'absence de traitement préventif est de l'ordre de 15 à 25 % dans les pays industrialisés et de 20 à 22 % dans l'enquête française.

Les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus. La transmission



pourrait avoir lieu par voie transplacentaire, par voie ascendante, voire par contact direct entre le fœtus et le sang et les sécrétions génitales maternelles. Alors que le dernier mécanisme ne peut survenir que lors de l'accouchement, les autres peuvent avoir lieu en fin de grossesse aussi bien que lors de la naissance.

La contamination de l'enfant survient dans la plupart des cas en fin de grossesse (122). Une transmission précoce, *in utero*, est évoquée essentiellement sur l'isolement du virus à partir des tissus fœtaux. Des études récentes ont toutefois montré que ce risque avait été certainement très surévalué du fait des difficultés méthodologiques propres à ce type de prélèvement. Les anomalies histologiques de l'épithélium thymique décrites chez de rares fœtus sont plus convaincantes : l'atrophie corticale et les lésions de l'épithélium thymique sont identiques à celles décrites chez l'enfant atteint de SIDA, suggérant la possibilité d'une interaction précoce du VIH dans l'ontogénèse du système immunitaire. La présence d'une charge virale élevée et la détection de l'antigène p24 dès la naissance chez 10 à 20 % des sujets infectés plaident là encore pour une réplication virale débutant *in utero*. Une étude menée sur près de cent fœtus (jusqu'à vingt semaines) a montré toutefois que la contamination avant vingt semaines était sans doute exceptionnelle. De nombreux arguments indirects plaident toutefois pour un passage surtout tardif, en fin de grossesse : incapacité de détecter le virus à la naissance pour plus de la moitié des enfants infectés, absence de morbidité périnatale, normalité des paramètres immunologiques de la plupart des nouveau-nés infectés, délai de séroconversion chez l'enfant. La modélisation des données virologiques (délai d'apparition du virus, délai d'apparition des anticorps produits par l'enfant) permet l'hypothèse d'une transmission *per partum* pour 65 % des enfants infectés et dans les huit dernières semaines pour les autres.

## 2. Composition de la barrière placentaire

La barrière materno-foetale placentaire est constituée du trophoblaste extravillositaire et villositaire. Les villosités placentaires sont recouvertes du syncytiotrophoblaste qui est en contact avec la circulation maternelle.

Sous le syncytiotrophoblaste, se trouvent deux types de cellules : les macrophages tissulaires (cellules de Hofbauer) qui possèdent des propriétés de phagocytose et les trophoblastes mononucléaires (cytotrophoblastes).

L'axe des villosités est composé de tissu de soutien conjonctif et de capillaires fœtaux (57).

### 3. Rôle du placenta dans la transmission

Le rôle du placenta dans la transmission verticale est complexe.

Il peut exister un passage viral vers le fœtus par l'intermédiaire de cellules maternelles infectées.

Pour la plupart des auteurs, les cellules susceptibles d'être infectées par le VIH sont celles du trophoblaste (syncytiotrophoblaste, cytotrophoblaste, cellules endothéliales de la chambre intervillieuse), les lymphocytes et les macrophages placentaires de Hofbauer. Une étude a montré, en 1993, que seuls les cellules de Hofbauer et les lymphocytes placentaires sont porteurs d'un récepteur CD4 alors que les cellules trophoblastiques n'expriment pas ce récepteur. L'entrée du virus dans ces dernières cellules s'effectuerait par l'intermédiaire de récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines (42).

Les cellules trophoblastiques ne seraient infectables que sous certaines conditions (contact cellulaire, présence d'anticorps facilitants, utilisation du récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines) (42).

Malgré des résultats discordants, le placenta ne semble pas être un site de réplication très actif du virus. Une des hypothèses les plus soutenues pour la transmission du virus *in utero* est celle d'une transmission virale à travers la barrière placentaire sous forme libre lors du travail (échanges de sang de la mère vers l'enfant par des brèches du syncytiotrophoblaste fréquentes en fin de grossesse) (42). Ce passage transplacentaire pourrait être favorisé en fin de grossesse par les contractions utérines, mais aussi par une augmentation de la perméabilité placentaire médiée par les prostaglandines et les cytokines localement sécrétées.

### 4. Rôle des cytokines et du liquide amniotique dans la transmission

Le rôle des cytokines inflammatoires dans la transmission materno-foetale (présentes en quantité importante chez les mères infectées) n'est pas encore complètement connu. Elles peuvent altérer les cellules trophoblastiques dans leur fonction protectrice et favoriser ainsi le risque d'infection (42).

Le liquide amniotique peut contenir des virus d'origine cervico-vaginale ou placentaire (125). Ces virus en position amniotique peuvent théoriquement être responsables d'infection foetale, mais les principales contaminations semblent survenir en fin de grossesse ou au moment de l'accouchement au contact des sécrétions vaginales (162, 125, 140).

## 5. Grossesse gemellaire et infection

Le premier jumeau semble significativement à plus haut risque d'infection que le deuxième lorsque la délivrance est vaginale. Le rôle contaminant des glaires cervicales au cours de l'accouchement a été évoqué devant cette constatation. Aucune différence du taux d'infection des premiers par rapport aux deuxièmes jumeaux existe en cas de césarienne (83).

## 6. Clairance virale

Pendant la grossesse ou l'accouchement, des lymphocytes maternels portant de l'ADN proviral VIH peuvent traverser le placenta, rester dans le sang du nouveau-né après la naissance et entraîner «une fausse positivité» des résultats (32). L'ADN proviral pourrait n'être que du matériel défectif (32).

## 7. Co-infection VIH-1 et VIH-2

Le VIH-2 pourrait entraîner une réaction immunitaire capable de contrôler une éventuelle infection par le VIH-1. Des études réalisées au Sénégal et en Gambie montrent que des femmes infectées par le VIH-2 et exposées au VIH-1 ont trois fois moins de risques d'être infectées par le VIH-1 que celles non-infectées par le VIH-2 (100).

## **C. Facteurs de risque de la transmission materno-foetale**

### 1. Facteurs virologiques de la transmission materno-foetale

#### a) Type de réplication virale et caractère inducteur de syncytia

La capacité de réplication lente ou rapide des virus, l'affinité virale pour les lymphocytes CD4 et pour les monocytes, ainsi que la capacité d'entraîner l'apparition de syncytia en culture sont des facteurs virologiques de risque de transmission materno-foetale (57).

Les souches responsables d'une primo-infection chez l'enfant ont le plus souvent un tropisme macrophagique et ne sont pas inductrices de syncytia (162). Les enfants infectés par une souche à réplication rapide évoluent le plus souvent vers une forme précoce et sévère

(60). Les mères chez lesquelles la transmission est importante ont une souche à réplication rapide et inductrice de syncytia. Les sujets infectés par un tel virus s'aggravent vers un stade SIDA de façon plus rapide que les patients infectés par une souche à réplication lente et non capable d'induire des syncytia (162).

Les virus à réplication rapide ont un risque accru de mutations géniques ce qui peut favoriser l'apparition de résistance lors de la mise en place de traitement antirétroviral (100).

La souche prédominante responsable de la primo-infection de l'enfant correspondrait à une souche mineure de la mère (57). Jansson a étudié les séquences provirales du virus VIH-1 chez un enfant infecté par sa mère sur un prélèvement maternel au moment de l'accouchement et sur des prélèvements à deux, sept et trente-sept mois de vie du bébé. Il a montré qu'il existe une hétérogénéité virale maternelle alors que les deux premiers prélèvements du bébé ont une certaine homogénéité. Par contre, il semble apparaître une divergence dans les séquences virales chez l'enfant entre le trente-septième mois et les deuxième et septième mois.

L'homogénéité apparente lors du premier prélèvement refléterait la sélection de la souche la plus répliquative responsable de la contamination fœtale, à moins qu'il ne s'agisse d'un biais technique artificiel (hypothèse émise par les auteurs) (100).

#### b) Virus et stade clinique SIDA

Il existe une évolution des souches virales lors du passage vers un stade clinique SIDA (122). Les souches isolées après séroconversion ou lors des phases asymptomatiques ont un tropisme essentiellement monocyto-macrophagique et elles n'induisent pas de syncytia *in vitro* (60). L'émergence de souche à tropisme cellulaire T apparaît lors de la phase symptomatique et lors de la chute des lymphocytes CD4. Le stade SIDA est précédé dans 50 % des cas de la survenue de souches inductrices de syncytia (100).

Il a été prouvé que des cellules d'enfants non-infectés nés de mère séropositive sont résistantes à l'infection du virus isolé chez leur mère. Il existe probablement d'autres facteurs de susceptibilité à l'infection.

Ceci introduit l'idée qu'il faut tenir compte également de la susceptibilité de l'hôte à l'infection en plus des facteurs virologiques dans la transmission materno-fœtale (60).

#### c) Virus et lait maternel

Dans le lait maternel, le virus se trouve soit sous forme provirale dans des

lymphocytes CD4 infectés, soit sous forme libre (170). La présence du virus varie en fonction de la durée de l'allaitement : on le trouve dans le lait dans 71 % des cas après six à neuf mois d'allaitement mais seulement dans 51 % des cas dans le colostrum. La présence virale reste la même dans le lait pendant les premiers mois (170). Lorsque l'on compare le taux de transmission mère-enfant entre les enfants allaités au sein ou au biberon, le risque supplémentaire est estimé à environ 10 à 15 %.

## 2. Facteurs maternels de la transmission materno-foetale du VIH 1

### a) Statut immunitaire des mères

Une étude prospective publiée en 1996 réalisée par l'*European Collaborative Study* rapporte que le taux de transmission global est de 16,4 % (sans aucune mesure préventive). Il est plus élevé en cas de SIDA maternel, quand la séropositivité des mères est connue depuis plus de quatre ans avant la grossesse et en cas de taux bas de lymphocytes CD4 (transmission de 11,2 % si le taux est de 800 CD4/mm<sup>3</sup>) (173, 12).

S. Blanche pense que les mères qui ont un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm<sup>3</sup> ont un risque de transmettre le virus de 50 % contre 15 % pour celles dont le taux est supérieur à 500/mm<sup>3</sup> (28, 158, 56).

De même, Thomas (174) rapporte un taux de transmission significativement plus élevé quand les lymphocytes CD4 maternels sont inférieurs à 280/mm<sup>3</sup> et le pourcentage de CD8 supérieur à 51 %. Aucune différence du taux de transmission n'a pu être mise en évidence en cas de présence ou d'absence de signes cliniques relatifs au VIH. La transmission serait deux fois plus importante en cas d'hospitalisation pour pneumonie dans l'année qui précède la grossesse (125, 174).

### b) Charge virale

Le risque de transmission materno-foetale est plus élevé en cas de charge virale maternelle importante (122). Ceci est prouvé par une diminution de deux tiers des transmissions lors des thérapeutiques antirétrovirales (100, 62, 81).

L'étude de cohorte SEROGEST trouve un taux de transmission de 12 % en cas de charge virale maternelle inférieure à 1 000 copies/mm<sup>3</sup>, mais de 29 +/- 10 % en cas de charge virale supérieure à 10 000 copies/mm<sup>3</sup> (27). En cas d'Ag p24 positif, le risque de transmission virale est trois fois plus important. Dickover a montré que les mères qui transmettent le virus

ont un nombre de copies d'ARN viral supérieur à 50 000 copies/mm<sup>3</sup> à l'accouchement alors que la transmission est presque nulle pour un taux inférieur à 20 000 copies/mm<sup>3</sup> (62).

### c) Etat carenciel maternel

La vitamine A pourrait avoir un rôle dans la transmission materno-foetale du VIH-1 (166, 81, 134).

Les principales anomalies causées par un déficit en cette vitamine sont une altération de la réponse immunitaire T, et de l'immunité cellulaire, et une atrophie des tissus lymphoïdes (le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques et les plaques de Peyer). Des métaplasies peuvent apparaître dans les revêtements cellulaires oculaires, respiratoires, gastro-intestinaux, génito-urinaires et de la muqueuse placentaire (166, 134).

Les infections peuvent entraîner une susceptibilité à la carence en vitamine A et inversement. On rapporte que 10 à 30 % des adultes infectés par le VIH seraient carencés en vitamine A (166). Des études longitudinales suggèrent qu'un déficit en vitamine A est associé à un risque accru de mortalité lors d'une infection à VIH mais ceci n'a été prouvé par aucune étude contrôlée.

La mortalité infantile serait plus élevée en cas de carence maternelle sévère en vitamine A (taux de vitamine A inférieur à 0,35 micromoles/L) (166, 134).

Semba (166) évoque plusieurs hypothèses pour expliquer le rôle de la carence en vitamine A sur la transmission materno-foetale :

- hypothèse 1: une carence en vitamine A diminue la réponse des anticorps maternels contre le VIH.
- hypothèse 2: la morbidité et la mortalité des enfants seraient augmentées à cause d'une sensibilité accrue aux antigènes pathogènes par déficit de l'immunité passive (diminution des anticorps).
- hypothèse 3: il existerait plus d'anomalies placentaires, de chorio-amniotites et d'infections ascendantes à VIH.
- hypothèse 4: la charge virale dans le lait maternel serait plus importante, ce qui risque d'entraîner une augmentation de la transmission en cas de d'allaitement maternel.
- hypothèse 5: la charge virale maternelle sérique serait plus élevée.
- hypothèse 6: la muqueuse vaginale pourrait être modifiée, ce qui favoriserait les saignements lors de la délivrance et exposerait l'enfant au virus de façon plus importante.
- hypothèse 7: le fœtus pourrait être carencé en vitamine A et avoir ainsi une dépression de son immunité (42).

#### d) Rôle d'anticorps facilitants ou neutralisants

Il peut exister un rôle facilitant de la transmission verticale d'anticorps dirigés contre le domaine immunodominant de la protéine transmembranaire d'enveloppe gp 41. On décrit des anticorps neutralisants maternels dirigés contre différentes parties de la glycoprotéine d'enveloppe gp 120 du virus (125). Les anticorps facilitants favorisent l'infection de cellules trophoblastiques par le virus libre. Un système immunitaire efficace entraîne une pression sélection et des variations virales. Un système immunitaire défaillant laisse se développer une souche virale «quelconque». Ainsi, un déficit immunitaire maternel serait un facteur de risque de transmission materno-foetale (100).

#### e) Récepteur de chémokines CCR5 et infection

Mirashi pense que l'homozygotie pour la délétion delta 32 du gène codant pour le récepteur de chémokine CCR5 protège les adultes d'une infection par le VIH après contact sexuel ou sanguin contaminant (133). L'analyse du génotype du récepteur de chémokine CCR5 a été réalisé dans le cadre de la Cohorte Périnatale Française (122). L'évolutivité de la maladie chez les enfants présentant une délétion hétérozygote delta 32 pour le CCR5 est réduite par rapport à ceux porteurs d'un état homozygote (133, 122).

Le mécanisme protecteur n'est pas connu en totalité mais il pourrait être associé à une diminution de l'expression de récepteurs à la surface cellulaire empêchant le virus de pénétrer dans la cellule et de s'y répliquer (133). Cette hétérozygotie pour la mutation pourrait ralentir l'évolution vers un SIDA (122).

Un enfant hétérozygote non infecté n'est pas protégé contre la transmission materno-foetale du VIH (122).

#### f) Maturation monocytaire et susceptibilité à l'infection

Le degré de maturation des monocytes augmente la susceptibilité à l'infection par le VIH : Fear pense que l'infection de monocytes de nouveau-nés avec des souches primitives de VIH (ou isolats primaires) est dépendante du stade de maturation de ces cellules (69).

Les monocytes de sujets adultes peuvent être infectés par des souches primitives, ce qui tend à montrer qu'il existe une différence significative entre les cellules de l'adulte et de l'enfant (69). Cette différence pourrait résider dans le niveau d'expression du récepteur CCR5 (133, 69). Un taux bas de récepteurs CCR5 chez l'adulte pourrait protéger contre l'infection

(69).

#### g) Autres facteurs

Meaux, dans un article publié en 1998, ne semble attribuer à l'âge maternel supérieure à trente ans, à l'éthylisme, au tabagisme, au mode d'infection de la mère par le VIH-1 et à une discordance dans le système HLA 1 entre la mère et l'enfant, qu'un effet discuté sur la transmission materno-foetale (125, 44). Le risque serait plus élevé en cas de prise de drogues ou en cas de rapports sexuels non protégés pendant la grossesse (125).

### 3. Facteurs obstétricaux

#### a) Virus et sécrétions cervico-vaginales

On estime que le bébé peut s'infecter au contact des sécrétions cervico-vaginales lors de l'accouchement. Selon les techniques employées pour la détection des virus, le taux de positivité des prélèvements locaux varie de 25 à 100 %. On a décrit plusieurs facteurs influençant la présence du VIH dans ces sécrétions comme la grossesse, la contraception hormonale, la présence d'une ectopie cervicale, d'une cervicite, d'une maladie sexuellement transmissible cervico-vaginale et une augmentation locale de cytokines pro-inflammatoires (41, 122).

Il a été mis en évidence du virus dans des prélèvements gastriques de nouveau-nés de mères infectées par le VIH de façon d'autant plus importante que le travail était long, qu'il existait une souffrance foetale aiguë, et que le prélèvement gastrique était contaminé par du sang d'origine maternelle ou par des pathogènes bactériens (170).

Clemtson rapporte que de l'ADN viral est détecté par amplification génique (PCR) dans 33 % des prélèvements cervicaux et 17 % des prélèvements vaginaux de mères séropositives. L'âge maternel, la présence de signes cliniques d'infection à VIH et le taux de  $\beta 2$  microglobulines ne sont pas des facteurs de risques significatifs de détection d'ADN viral dans les sécrétions cervico-vaginales (42).

Il existe une relation significative entre la détection de VIH au niveau cervical et la prise de contraception orale, la présence d'une ectopie cervicale à plus de 50 % ; d'une cervicite et d'une grossesse (42). L'ectopie cervicale semble être plus fréquente à l'adolescence ou lors d'un âge «mûr». Elle se transforme en métaplasie squameuse. Elle est



plus fréquente en cours de grossesse et lors de la prise de contraception orale (42).

La détection du VIH au niveau vaginal n'est liée à aucun des facteurs suivants : âge maternel, signes cliniques d'infection, grossesse, présence d'une ectopie cervicale, prise de contraceptifs oraux, présence d'anomalies vaginales anatomiques, vaginites bactériennes ou trichomoniasis (42).

La présence de maladies sexuellement transmissibles (chlamydia, herpès vaginal, papillomavirus, trichomonas, gonocoques, syphilis) augmenterait l'incidence de transmission du VIH par le biais des réactions locales inflammatoires qu'elles génèrent (125, 42).

### b) Prématurité

Les enfants nés prématurément sont plus à risque d'être infectés que ceux nés à terme (173, 122). Une étude française multivariée montre que la rupture prématurée de la poche des eaux survenant fréquemment lors d'une prématurité en est le principal facteur de risque (114).

Le risque de transmission serait multiplié par un et demi voire deux en cas d'ouverture prolongée de la poche des eaux au-delà de quatre heures. Une rupture prématurée des membranes avant le travail multiplie ce risque par deux (125).

Les mères qui ont un taux de lymphocytes CD4 inférieur à  $200/\text{mm}^3$  ont un risque accru d'accoucher prématurément. L'augmentation du risque d'infection *in utero* des enfants nés avant terme pourrait être le reflet d'une immaturité du système immunitaire et d'un taux bas d'anticorps maternels anti-VIH (173).

La prématurité et un poids de naissance inférieur à 2 500 g double le risque de transmission (125).

### c) Pathologie placentaire et gestes obstétricaux lors de l'accouchement

L'existence d'un placenta praevia ou d'un hématome rétroplacentaire ne serait pas responsable d'un risque accru de transmission (125).

Un liquide amniotique sanglant témoignant d'une rupture de la barrière placentaire augmente le risque car le fœtus est exposé au virus de façon directe et plus importante (125). On déconseille des gestes invasifs pendant la grossesse chez les mères séropositives comme l'amniocentèse, le prélèvement de sang fœtal, les biopsies de trophoblastes, les manœuvres externes de version, les traitements chirurgicaux ou par laser du col utérin, les amnio-infusions et à l'accouchement l'utilisation de forceps et d'électrodes de scalp (90, 122). En cas d'indication majeure d'amniocentèse (ou de cerclage), ce geste est alors encadré d'un

traitement antirétroviral (114, 90).

## **D. Infection par le VIH chez le nouveau-né et l'enfant**

### **1. Diagnostic**

#### **a) Techniques de diagnostic de l'infection du nouveau-né**

Tous les enfants de mère séropositive naissent avec des anticorps spécifiques maternels d'isotype IgG transmis passivement. Les tests sérologiques standards ne permettent donc aucun diagnostic avant l'âge de 15 à 18 mois, date de disparition de ces anticorps. Toutefois, le diagnostic précoce de l'infection est possible dès la naissance, soit par la mise en évidence de lymphocytes infectés chez l'enfant (culture virale), soit par la détection du génôme viral chez l'enfant par la technique PCR (recherche par amplification du génôme viral). Il faut éviter de prélever le sang du cordon. Ces deux méthodes sont très spécifiques mais peu sensibles. La sensibilité de la PCR est de 38 % à deux jours de vie et elle augmente à 93 % à quatorze jours de vie.

Il est à noter que les prélèvements réalisés au cours des deux premières semaines de vie ne détectent que 40 % des infections (du fait de la date de transmission du virus de la mère à l'enfant) et que le risque de contamination lors de l'allaitement doit être pris en compte.

Deux prélèvements réalisés avant l'âge de trois mois permettent de connaître avec certitude plus de 95 % des cas d'infection ou de non-infection.

Tout résultat positif doit être confirmé par un deuxième prélèvement. Il est possible de considérer un enfant comme non infecté si deux recherches de virus se sont avérées négatives.

Pour pouvoir affirmer que la contamination materno-foetale a eu lieu, il faut procéder à, au moins, deux cultures virales et/ou à la détection des acides nucléiques viraux par PCR et sur deux prélèvements différents.

Pour conclure au diagnostic de non-infection, il faut pratiquer au moins deux cultures virales et/ou détecter des acides nucléiques viraux par PCR, près de l'âge de un mois, et il faut une confirmation par sérologie négative après l'âge de douze mois (93, 54, 157, 43).

#### **b) Les différentes situations**

- *Chez un nouveau-né ayant reçu un traitement antirétroviral préventif, un prélèvement sera effectué pendant la première semaine de vie, à un mois, deux semaines après l'arrêt du*

traitement préventif et à trois mois. Dans 95 % de ces cas, il s'agit d'un diagnostic de non-infection qui sera posé sur l'absence de détection de virus (une ou plusieurs techniques) sur deux échantillons prélevés, environ deux et six semaines après la fin du traitement antirétroviral. Le diagnostic d'infection sera posé sur deux échantillons positifs différents. La meilleure période se situe après l'arrêt du traitement, période pendant laquelle la réplication virale peut être facilement détectée (54, 75).

- *Pour un nouveau-né n'ayant pas reçu de traitement préventif*, le risque d'infection de l'enfant est de l'ordre de 15 à 20 %, un tiers des enfants sont infectés *in utero* en fin de grossesse alors que deux tiers le sont à la naissance. De façon schématique, les enfants infectés *in utero* ont des résultats positifs dès la naissance, alors que les enfants infectés *intra partum* ont des résultats négatifs à la naissance, puis positifs sur leurs prélèvements ultérieurs. Le diagnostic d'infection est posé sur deux échantillons positifs différents, alors que le diagnostic de non-infection est posé sur des résultats négatifs obtenus sur deux échantillons différents. La procédure diagnostique de l'infection du nouveau-né comporte un prélèvement pendant la première semaine de vie puis à un mois pour recherche du virus (en priorité par PCR-ADN-VIH, et par culture si la quantité de sang le permet). En cas de positivité, l'ARN-VIH plasmatique est quantifié. Un dernier prélèvement sera fait au troisième mois (54, 75).
- *Pour un enfant de plus de dix-huit mois*, le diagnostic se fait de la même façon que chez l'adulte en utilisant les techniques sérologiques (ELISA et Western Blot VIH). Les techniques de recherche directe du virus ne sont pas nécessaires et la sérologie est suffisante pour poser le diagnostic de l'infection (54, 157).

#### c) Indication de l'utilisation des tests génotypiques de résistance

La recherche de mutations de résistance dans les gènes de la transcriptase inverse et de la protéase est recommandée pour tous les nouveau-nés infectés. Elle doit être réalisée sur un échantillon de plasma positif pour l'ARN-VIH, prélevé après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant. Chez le nourrisson et le grand enfant, la prescription de ces tests sera effectuée en cas d'échec virologique selon les mêmes modalités que chez l'adulte (54).

## 2. Stratégies d'utilisation des antirétroviraux

### a) Profil évolutif et marqueurs prédictifs

Contrairement à ce qui a été affirmé, la maladie de l'enfant ne paraît pas plus sévère que celle de l'adulte. Le déficit immunitaire sévère aboutit aux mêmes complications infectieuses. Toutes les pathologies viscérales liées à une atteinte plus ou moins directe du virus ont été décrites chez l'enfant. Les courbes de morbidité dressées dans les cohortes prospectives de suivi de nouveau-nés infectés par le VIH avant l'ère des multithérapies antirétrovirales, montrent en effet que le risque de SIDA à dix ans est similaire à celui observé dans les cohortes adultes (52, 53).

La seule différence réside en fait dans l'existence de deux profils évolutifs différents (52, 53).

La forme rapidement évolutive (10 à 15 % des cas) se caractérise par la constitution, en quelques mois, d'un déficit immunitaire sévère qui touche aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale. Les premiers symptômes, notés entre un et trois mois, sont une hépato-splénomégalie ou des adénopathies. Les complications infectieuses sont parfois précoces. La complication spécifique de cette situation est l'encéphalopathie. Le décès survient en général avant l'âge de quatre ou cinq ans. L'identification de cette forme évolutive peut se faire dès les premiers mois de vie en raison de la décroissance rapide du taux de lymphocytes T CD4+ (52, 53). La connaissance aussi tôt que possible du risque évolutif est importante car il justifie une multithérapie antirétrovirale intensive et précoce. Dès la naissance, ce sont les résultats virologiques les plus aisément prédictifs. La constatation d'une PCR et d'une culture positive d'emblée est associée à un risque deux à trois fois plus élevé d'une forme précoce et sévère. L'étude de la charge virale par quantification de l'ARN plasmatique n'est réellement prédictive que sur les prélèvements de naissance. Le suivi immunologique rapproché dans les premiers mois à la recherche d'une baisse rapide du pourcentage ou du nombre absolu de cellules CD4 est un élément prédictif complémentaire (23).

Pour la forme lente évolutive, les perturbations immunitaires n'apparaissent qu'après plusieurs années d'évolution, parfois même après l'âge de dix ans. On suppose qu'ils sont infectés à la naissance et que leur système immunitaire est capable de générer une réponse immune cellulaire anti-VIH proche de celle de l'adulte. La symptomatologie clinique peut débiter sous forme d'une polyadénopathie, avec ou sans hépato-splénomégalie, mais ces symptômes resteront stables ou même disparaîtront pour faire place à une longue période

asymptomatique. Les complications infectieuses suivent la lente dégradation du statut immunitaire. Dans un premier temps, on observe des infections bactériennes, ORL ou bronchiques. Puis, lorsque le taux de lymphocyte T CD4+ est effondré, surviennent des infections opportunistes identiques à celles de l'adulte. Pratiquement, tous les enfants de ce groupe sont vivants à cinq ans (52, 53).

Comme chez l'adulte, il est possible d'apprécier le degré de réplication virale par la mesure de l'ARN plasmatique (52, 53). Si la charge virale est un marqueur très prédictif de l'évolution de la maladie, indépendant et complémentaire du taux de lymphocytes CD4, sa valeur prédictive, à moyen ou long terme, sur l'incidence de la morbidité et de la mortalité n'atteint pas la précision et la cohérence des études menées chez l'adulte (54).

La présence d'une antigénémie positive à la naissance semblerait corrélée à une forme précoce et sévère (37). Les cultures virales seraient positives en cas de détection d'antigène p24 à la naissance (37). L'absence de détection virale à la naissance et dans la première semaine de vie serait le témoin d'une contamination pendant l'accouchement (157, 37).

Les enfants symptomatiques auraient un plus haut titre de dilution de virus aux cultures virales quantitatives (3). Il n'existerait qu'une faible relation entre ce titre de dilution et le taux d'antigénémie p24 et aucune avec le nombre de lymphocytes CD4 (3). Une PCR positive à la naissance pourrait être en rapport avec la transmission d'un large inoculum viral à la naissance.

Une PCR négative malgré une transmission intra-utérine pourrait être le reflet d'une séquestration virale dans des cellules cibles non circulantes (64).

La distinction de deux modes évolutifs justifie la répétition de la mesure du taux de lymphocytes T CD4+ et de la charge virale tous les deux à trois mois jusqu'à l'âge de dix-huit à vingt-quatre mois (52, 53). La mesure du taux sanguin de lymphocytes CD4 (en valeur absolue ou en pourcentage du nombre de lymphocytes) conditionne le pronostic immédiat, sans nécessairement préjuger du moyen ou long terme. Il permet d'apprécier le risque de développement d'une infection opportuniste et guide le choix des examens complémentaires devant un enfant fébrile. D'autres marqueurs du déficit ou des perturbations immunitaires induites par le VIH ont été étudiés : dosage de cytokines ou de certaines protéines de l'inflammation, mesure du taux de lymphocytes mémoires, marqueurs de dysfonctionnement thymique, cellules cytotoxiques spécifiques anti-VIH, marqueurs d'activation cellulaire, prolifération lymphocytaire en présence de divers mitogènes ou antigènes, immunité humorale. Tous ont un intérêt potentiel dans l'étude physiopathologique de la maladie mais leur rôle prédictif en pratique quotidienne s'efface derrière la mesure du taux de CD4 par leur

moindre puissance statistique, leur manque de standardisation, leur coût élevé et/ou leur complexité technique (23).

S'il n'y a pas d'anomalie notable de l'immunité cellulaire à cette échéance, le suivi peut être espacé, et le risque d'infection opportuniste est alors faible. Dans cette situation, on pourra se contenter d'une numération formule sanguine, d'un bilan hépatique standard, d'une recherche de protéinurie et d'une radiographie du thorax. En cas d'anomalie de l'immunité cellulaire, le suivi doit être plus actif, à la recherche des premiers signes d'infection opportuniste et de troubles neurologiques. Le rythme des visites doit être alors au moins de quatre à cinq par an. L'examen régulier du fond d'œil complète les bilans. En l'absence de symptomatologie neurologique, aucun examen n'est systématiquement proposé.

Une composante génétique de susceptibilité à l'infection a été mise en évidence à travers les différents génotypes du co-récepteur CCR5 et peut-être du CCR2. La constatation d'une moindre évolutivité de la maladie chez les adultes portant la mutation CCR5  $\Delta$  32 s'est confirmée chez l'enfant infecté (23). Un enfant CCR5  $\Delta$  32 hétérozygote, infecté par le VIH (en l'absence de traitement antirétroviral), a environ 10 % de risques de développer un SIDA sur les dix premières années de vie contre plus de 30 % pour les enfants n'ayant pas cette mutation. L'analyse du génotype de l'enfant par la détection de la mutation en routine n'est pas encore effective.

Tableau 6 : Classifications pédiatriques 1994 (CDC, Centers for Disease Control)

**A: Classification clinique (résumée)**

Catégorie N : *Asymptomatique.*

Catégorie A : *Symptômes mineurs* : lymphadénopathie, hépato-splénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL ou bronchiques récidivantes.

Catégorie B : *Symptômes modérés* (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, leiomyosarcome.

Catégorie C : *Symptômes sévères* : infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie.

La classification clinique (N, A, B, C) est croisée avec une classification biologique (I, II, III) (voir B).

**B : Evaluation du degré de déficit immunitaire, basé sur le taux de lymphocytes CD4 en fonction de l'âge (exprimé en nombre absolu et en pourcentage)**

			<12 mois*	1-5 ans	6-12 ans
I	Pas de déficit immunitaire	%	>25 %	>25 %	>25 %
		NA	>1 500	>1 000	>500
II	Déficit modéré	%	15-24 %	15-24 %	15-24 %
		NA	750-1 499	500-999	200-499
III	Déficit sévère	%	<15 %	<15 %	<15 %
		NA	<750	<500	<200

\*Les normes sont probablement plus hautes pour l'enfant âgé de 0 à 6 mois. Le nombre normal de lymphocytes CD4 à la naissance est de l'ordre de 3 000/mm<sup>3</sup>. \*\* NA = nombre absolu, exprimé par mm<sup>3</sup>.

Source : *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998 ; 47 RR-4, 1-38.*

b) Traitements antirétroviraux

L'infection du nouveau-né et du nourrisson de mère séropositive est une situation qui peut s'apparenter à la primo-infection de l'adulte du fait de la proximité de la contamination avec un pic prolongé de charge virale pendant plusieurs mois. Il existe alors, dans ce contexte, un intérêt potentiel à initier un traitement précocement afin de limiter la dissémination du virus à l'organisme. Les enfants infectés auront été le plus souvent exposés aux antirétroviraux de la mère *in utero*. Il existe donc un risque de transmission de virus résistants. Le traitement de la mère pendant la grossesse devra donc être pris en compte lors de l'initiation de la thérapeutique de l'enfant et un test génotypique de résistance sera systématiquement réalisé pour l'adaptation individuelle du traitement, sans toutefois le retarder. Par ailleurs, à cet âge de la vie, les difficultés thérapeutiques sont maximales, compte tenu du manque d'information sur la pharmacocinétique et la tolérance à court terme des

molécules antirétrovirales et notamment des IP (54, 75, 26).

Chez le nouveau-né et le nourrisson, on suspecte une forme précoce et sévère quand le virus peut être isolé par culture ou PCR-ADN avec quantification de l'ARN plasmatique dès la naissance, quand la proportion de lymphocytes CD4 est inférieure à 30 % avant le septième jour de vie, et quand il existe des symptômes cliniques à la naissance tels qu'une hépatosplénomégalie ou une polyadénopathie. Un consensus existe alors pour un traitement d'emblée par multithérapie incluant une antiprotéase. Une telle situation, compte tenu du risque à court terme, justifie si besoin une «médicalisation» lourde de l'enfant avec mise en place d'une sonde gastrique pour l'administration optimale du traitement et/ou l'assistance de l'entourage par un système de type «hospitalisation à domicile». Il est fortement recommandé de confier la mise en place et le suivi d'un tel traitement à un centre spécialisé (54).

Chez le nouveau-né et le nourrisson sans facteur de risque reconnu de forme précoce et sévère, le traitement précoce par multithérapie avec IP ne doit être initié que dans le cadre d'un protocole de recherche et/ou dans un centre spécialisé, compte tenu des incertitudes sur la toxicité et le bénéfice à long terme d'un tel traitement (54).

De nombreux arguments plaident en faveur de l'intérêt du dosage plasmatique des antirétroviraux chez l'enfant. Il existe des variations très importantes des concentrations plasmatiques de ces médicaments d'un enfant à l'autre. Une relation concentration-efficacité est suggérée par plusieurs antirétroviraux de la famille des analogues nucléosidiques ou des IP. Cinq situations peuvent être envisagées pour pratiquer un dosage plasmatique : suivi du traitement initial (adaptation posologique), analyse d'un échec de traitement, études des interactions médicamenteuses, doute de l'observance, certains effets indésirables. Les techniques doivent être adaptées à l'enfant (limitation du nombre de prélèvements sanguins et de la quantité de sang nécessaire à l'analyse : microméthodes).

Chez l'enfant de plus de un an non-traité au préalable, on distingue deux cas :

*- les enfants symptomatiques de la catégorie B ou C :*

Un consensus s'établit pour proposer une multithérapie avec IP pour les enfants présentant ou ayant présenté des symptômes du groupe B ou C de la classification CDC (voir tableau, classification du CDC 1994 en pédiatrie). Des données récentes issues d'études menées chez l'adulte suggèrent une efficacité comparable de certaines multithérapies sans IP (en particulier l'association de deux analogues nucléosidiques et d'un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse). Ainsi certaines équipes préconisent l'utilisation de ce type de multithérapie en première ligne de traitement.



Contrairement aux recommandations américaines, le groupe A n'est pas actuellement retenu dans les indications de traitement en l'absence d'anomalies immuno-virologiques significatives.

*- les enfants asymptomatiques de la catégorie N ou présentant des symptômes mineurs de la catégorie A :*

Comme chez l'adulte, l'abstention thérapeutique est généralement proposée chez un enfant asymptomatique si la charge virale est inférieure à 30 000 copies d'ARN/ml de plasma et la proportion de lymphocytes CD4 supérieure à 25 %. Dans tous les autres cas, une trithérapie avec IP ou sans IP est indiquée.

En l'état actuel des molécules disponibles, certains experts estiment toutefois qu'une abstention peut être justifiée, sous réserve d'une proportion de lymphocytes CD4 supérieure à 20 %, jusqu'à des valeurs plus élevées de charge virale (50 000 voire 100 000 copies/ml de plasma) en particulier chez le petit enfant de un à trois ans où les niveaux de charge virale élevés sont d'interprétation plus délicate que chez l'adulte. Cette attitude peut être particulièrement justifiée dans certaines situations où il existe des craintes sur l'acceptation d'une multithérapie par l'enfant et son entourage. La place respective, dans ce cas particulier, d'une abstention thérapeutique provisoire ou d'une multithérapie incluant des inhibiteurs non-nucléosidiques mais sans inhibiteur de protéase n'est pas établie. Comme chez l'adulte, il n'est pas recommandé de débiter par une bithérapie d'IN. Dans tous les cas, une surveillance accrue des paramètres cliniques et biologiques sera instituée.

Chez les enfants déjà traités par une bithérapie nucléosidique, si la charge virale est basse (inférieure à 5 000 copies d'ARN/ml de plasma) ou indétectable sous bithérapie, le traitement peut être maintenu. Les indications du passage à la trithérapie sont les mêmes que pour les enfants non-préalablement traités. Les mêmes restrictions s'appliquent pour les enfants et les familles réticentes aux difficultés potentielles d'une multithérapie. Dans tous les cas, le passage de bi- en trithérapie impose le recours à des molécules auxquelles le virus n'a pas encore été exposé et non la simple adjonction d'une antiprotéase.

Les critères de changement de traitement pour les enfants en échec virologique devraient logiquement être identiques à ceux définis chez l'adulte. La moins bonne réponse virologique souvent observée chez l'enfant complique toutefois le problème, surtout lorsque cet échec virologique s'accompagne d'une amélioration clinique objective et/ou d'une amélioration significative du pourcentage de lymphocytes CD4. Aucune recommandation

générale ne peut être encore faite et une analyse au cas par cas est nécessaire mais il n'y a, en principe, aucune raison que le risque d'émergence de mutant résistant soit moindre chez l'enfant que chez l'adulte. En cas d'échec, un test génotypique de résistance sera effectué afin d'adapter au mieux le nouveau traitement (54).

**Tableau 7: ANTIRETROVIRAUX EN PEDIATRIE**

Nom	Classe	Dose usuelle	Adaptation pour le nouveau-né	Formulation disponible pour l'enfant	AMM ou ATU
<b>AZT</b> <b>Zidovudine</b> <b>Rétrovir®</b>	IN	90 à 180 mg/m <sup>2</sup> x 3 à 4/j soit environ 5 mg/kg x 4 à 3 ou 2 prises par jour	2 mg/kg x 4	Gél à 100, 250 mg Cp à 300 mg Sol buv 1ml = 10 mg	AMM pédiatrique
<b>ddI</b> <b>Didanosine</b> <b>Videx®</b>	IN	90 à 150 mg/m <sup>2</sup> x 2/j soit environ 5 mg/kg x 2 à jeun (1)	50 mg/m <sup>2</sup> x 2	Cp à 25, 50, 100 et 150 mg. Pour optimiser l'anti-acide inclus : préférer la même dose en 2 cp plutôt qu'1 seul. Gél à 125, 200, 250, 400 mg Sol buv 2 et 4 g	AMM pédiatrique
<b>ddC</b> <b>Zalcitabine</b> <b>Hivid®</b>	IN	0,01 mg/kg x 3/j	Non précisé	Cp à 0,375 et 0,750 mg Sol buv 1 ml = 0,1 mg	AMM adulte
<b>3TC</b> <b>Lamivudine</b> <b>Epivir®</b>	IN	4 mg/kg x 2/j	2 mg/kg x 2	Cp à 150 mg Sol buv 1 ml = 10 mg	AMM pédiatrique
<b>d4T</b> <b>Stavudine</b> <b>Zerit®</b>	IN	1 mg/kg x 2/j	Non précisé	Gél à 15, 20, 30 et 40 mg Sol buv 1 ml = 1 mg	AMM pédiatrique
<b>Abacavir</b> <b>Ziagen®</b>	IN	8 mg/kg x 2/j	Non précisé	Cp 300 mg Sol buv 1ml = 10mg 1 ml = 20 mg	ATU

<b>Ritonavir</b> <b>Norvir®</b>	IP	350 à 400 mg/m <sup>2</sup> x 2/j	Non précisé	Gél à 100 mg Sol buv 1ml = 80 mg	AMM adulte
<b>Indinavir</b> <b>Crixivan®</b>	IP	500 mg/m <sup>2</sup> x 3/j à jeun	Non précisé	Gél à 400 mg Gél à 200 mg	AMM adulte
<b>Saquinavir</b> <b>Invirase®</b> <b>Fortovase®</b>	IP	Non précisé	Non précisé	Gél à 200 mg	AMM adulte ou ATU
<b>Nelfinavir</b> <b>Viracept®</b>	IP	25 à 30 mg/kg x 3/j	10 mg/kg x 3/j	Cp à 250 mg Sol buv poudre 1 cuillère = 50 mg	AMM pédiatrique
<b>Lopinavir,</b> <b>Ritonavir</b> <b>Kaletra®</b>	IP	230/57,5 mg/m <sup>2</sup> x 2/j pendant un repas, max 400/100 mg x 2/j	Non précisé	Gél à 133,3 mg lopinavir et 33,3 mg ritonavir Sol buv : 400 mg de lopinavir et 100 mg de ritonavir	AMM chez l'enfant de plus de 2 ans
<b>Amprénavir</b> <b>Agenerase®</b>	IP	15 mg/kg x 3/j ou 20 mg/kg x 2/j	Non précisé	Gél 50, 150 mg Sol buv 1 ml = 15 mg	ATU
<b>Adéfovir</b> <b>Prévéon</b>	Inh Nucléo- tidique		Non précisé		ATU
<b>Delavirdine</b> <b>Rescriptor</b>	INN	Adulte 400 mg x 3/j et 600mg x 2/j	Non précisé	Cp pour susp buv 100 mg	ATU
<b>Névirapine</b> <b>Viramune®</b>	INN	Enfant < 8 ans : 4 mg/kg/j pendant 15 jours puis 14 mg/kg/j	Non précisé	Cp 200 mg Sol buv 1 ml = 10 mg	ATU cohorte
<b>Efavirenz</b> <b>Sustiva®</b>	INN	13-15 kg : 200 mg/j 15-20 kg : 250mg/j 20-25 kg : 300 mg/j 25-32,5 kg : 350 mg/j 32,5-40 kg : 400 mg/j > 40 kg : 600 mg/j	Non précisé	Gél à 50, 100 et 200 mg	ATU

IN : Inhibiteur Nucléosique, IP : Inhibiteur de Protéases, NN : Inhibiteur Non Nucléosique de la réverse transcriptase, Sol buv : Solution Buvable, Cp : Comprimé, Gél : Gélule, Cuillère : Cuillère Mesure , (1) : dose unique en cours d'étude.

c) Chimioprophylaxie des infections opportunistes

La prévention «primaire» des complications infectieuses se discute en fonction du risque de rencontre du germe et de ses conséquences éventuelles. Il s'agit donc d'une décision qui est liée à l'âge de l'enfant, à son origine géographique et à son statut immunitaire. La prophylaxie «secondaire» s'impose dès que le déficit immunitaire a entraîné le développement d'une infection opportuniste. En effet, la rechute d'une pneumocystose, d'une toxoplasmose ou d'une infection à mycobactérie est inéluctable en l'absence d'un traitement «d'entretien» maintenu indéfiniment (52, 53).

d) Les vaccinations

Le calendrier vaccinal mérite d'être légèrement modifié chez l'enfant né de mère séropositive. Cette restriction ne concerne pas les pays en voie de développement où le programme élargi de vaccination doit être maintenu, quel que soit le statut sérologique de l'enfant (52, 53).

Les vaccins inactivés et les anatoxines (diphtérie, tétanos, coqueluche, pneumocoque,...etc.) ne posent aucun problème, même en cas de déficit immunitaire. La seule question concerne leur réelle efficacité lorsque l'enfant souffre déjà de perturbations immunitaires (52, 53).

Les vaccins vivants (rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune, BCG) posent d'autres problèmes. La persistance du BCG plusieurs années après l'inoculation, même chez un enfant immunocompétent, représente un réel problème. Si la tolérance à court terme est bonne, la diffusion généralisée du BCG dans l'organisme est possible en cas d'effondrement de l'immunité cellulaire, même s'il intervient plusieurs années après la vaccination. Il n'est donc pas logique de se baser sur le statut immunitaire de l'enfant au jour de la vaccination pour décider ou non de le réaliser. Ce vaccin est réservé aux enfants devenus séronégatifs après quinze mois. En cas de risque élevé de tuberculose dans l'environnement familial de l'enfant, il est possible de se fonder sur les résultats des cultures virales précoces. Ainsi, si deux cultures faites à la naissance et à un mois de vie sont négatives, le risque d'infection par le VIH est très faible et l'enfant peut alors être vacciné. Au contraire, si l'enfant est infecté par le VIH, il est préférable de ne pas le vacciner par le BCG. En cas de risque de contagion tuberculeux, il faudra avoir recours à la chimioprophylaxie (52, 53).

Le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR) ne pose pas de réel problème car le virus vaccinal ne persiste pas dans l'organisme, mais il sera évité en cas de déficit immunitaire sévère (52, 53, 27).

### 3. Suivi du nouveau-né

Même si l'infection du nouveau-né par le VIH est devenue rare depuis l'avènement de la prévention systématique de la transmission de la mère à l'enfant, elle reste possible, même chez une femme ayant correctement pris le traitement durant la grossesse, ayant une charge virale indétectable et des conditions d'accouchement optimales.

#### a) En salle de travail

A la naissance, la plupart des centres proposent un bain de l'enfant dans un produit virucide peu irritant tel que la chlorhexidine, mais son intérêt n'est pas démontré.

La désinfection oculaire habituellement réalisée en salle de travail a aussi un intérêt théorique.

L'aspiration gastrique doit être la moins traumatique possible (54).

#### b) Traitement antirétroviral

L'essai initial de prévention par AZT (essai ACTG076-ANRS024) comportait une phase postnatale de traitement du nouveau-né arbitrairement fixée à 6 semaines.

Bien que le rôle préventif de cette phase postnatale du traitement soit difficile à apprécier par rapport à celui des phases pré- et per-natales, ce traitement est devenu une règle en pratique quotidienne, y compris lorsque la mère n'a pas reçu de traitement préventif ou n'en a reçu qu'une partie.

Le traitement par AZT en monothérapie est débuté le plus tôt possible, dans les heures qui suivent la naissance, à la dose de 2 mg/kg toutes les six heures (en sirop pédiatrique).

Chez le nouveau-né prématuré de moins de trente-quatre semaines, il est probablement souhaitable de fixer les doses à 1,5 mg/kg toutes les douze heures par voie orale ou intraveineuse pendant les deux premières semaines de vie, puis à 2 mg/kg toutes les huit heures jusqu'à la fin du traitement.

Un contrôle du taux sérique d'AZT peut être utile en cas de prématurité (diminution de la clairance). La voie intraveineuse peut être utilisée si le nouveau-né est dans l'incapacité de

prendre la forme orale, la dose est alors de 1,5 mg/kg toutes les six heures. Un contrôle des paramètres hématologiques est réalisé à J<sub>0</sub>, J<sub>15</sub>, J<sub>30</sub> et J<sub>45</sub>. En cas d'anémie ou de neutropénie, le traitement doit être adapté voire interrompu.

Dans le contexte de toxicité potentielle des IN sur l'ADN mitochondrial, l'adjonction de 3TC à l'AZT peut être discutée dans des situations à risque élevé de transmission.

Dans tous les cas, la mère doit être informée de la toxicité potentielle des antirétroviraux et du choix proposé par le pédiatre.

### c) Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux

Actuellement, plus de 95 % des enfants nés de mères séropositives ne sont pas infectés.

Les conséquences à long terme de cette exposition aux antiviraux durant la période embryonnaire et/ou fœtale ne sont pas connues. Les enfants exposés *in utero* aux antirétroviraux doivent être suivis attentivement cliniquement et biologiquement, en particulier pour la recherche d'une pathologie mitochondriale. Tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé aux Centres de Pharmacovigilance (133).

Le Ministère chargé de la Santé a mis en place un registre de femmes ayant reçu un traitement antirétroviral pendant la grossesse, coordonné par la Direction des Hôpitaux. La trace de délivrance des antirétroviraux doit être conservée dans les pharmacies hospitalières pour permettre d'examiner un éventuel effet retardé. Il est donc nécessaire que tout traitement antirétroviral chez une femme enceinte soit signalé à la pharmacie hospitalière, qu'il s'agisse d'une première prescription ou bien de la survenue d'une grossesse chez une femme antérieurement traitée (54, 93, 10, 17).

**TROISIEME PARTIE :**  
**LES TRAITEMENTS ET**  
**LES DIFFERENTES**  
**INTERVENTIONS**  
**POUVANT DIMINUER LA**  
**TRANSMISSION**  
**MATERNOFOETALE**

## A. Les traitements médicamenteux

### 1. Les traitements antirétroviraux

La prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH reste complexe. De plus en plus de femmes mènent une grossesse sous multithérapie avec un bénéfice maternel indiscutable, un risque de plus en plus réduit de transmission de la mère à l'enfant, mais avec une toxicité potentielle des antirétroviraux sur le nouveau-né qui reste à évaluer (54).

En France, en 1999, 36 % des femmes séropositives enceintes étaient dépistées au moment de leur grossesse (Enquête périnatale française). Près de 97 % des femmes infectées par le VIH recevaient un traitement antirétroviral pour la prévention de la transmission mère-enfant (TME) (54).

En France, le taux de TME du VIH est actuellement de 2 à 3 %. Le risque de TME serait plus faible chez les femmes recevant des traitements antirétroviraux hautement efficaces. Il faut souligner que la majorité des cas d'enfants infectés est due à des retards de dépistage du VIH ou à des absences de prise en charge en cours de grossesse (54).

#### Les antirétroviraux inhibiteurs de la transcriptase inverse (179):

<b>Sous-groupes thérapeutiques</b>	<b>DCI</b>	<b>Sigle</b>	<b>Nom commercial</b>
<b>Inhibiteurs analogues nucléosidiques</b>	Zidovudine	AZT	Rétrovir®
	Didanosine	ddI	Videx®
	Zalcitabine	ddC	Hivid®
	Stavudine	d4T	Zerit®
	Lamivudine	3TC	Epivir®
	Abacavir	ABC	Ziagen®
	Zidovudine + Lamivudine		Combivir®
	Zidovudine + Lamivudine + Abacavir		Trizivir®



<b>Inhibiteurs analogues nucléotidiques</b>	Ténofovir-DF Adéfovir	Bis-POC-PMPA	Prévéon
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques</b>	Névirapine Efavirenz Delavirdine Emivirine (MKC 442)	NVP EFV DLV	Viramune® Sustiva® Rescriptor Co-Actinon

Les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase (179):

DCI	Sigle	Nom commercial
<b>Indinavir</b>	IDV	Crixivan®
<b>Nelfinavir</b>	NLFV	Viracept®
<b>Ritonavir</b>	RTV	Norvir®
<b>Saquinavir</b>	SQV-HGC, SQV-SGC	Invirase®, Fortovase®
<b>Amprénavir</b>	APV	Agenerase®
<b>Lopinavir, Ritonavir</b>	LPV/RTV	Kaletra®

Associations recommandées pour le traitement antirétroviral de première intention (76, 54) :

- Choix préférentiel : association de deux IN et d'un IP ou de deux IN et d'un INN :

Une association de deux IN :

AZT + ddI  
AZT + 3TC  
d4T + ddI  
d4T + 3TC

avec un IP ou un INN :

Indinavir  
Nelfinavir  
Ritonavir  
Efavirenz  
Névirapine

- Alternative : expérience limitée : Deux IN + indinavir/ritonavir  
Deux IN + amprénavir/ritonavir

Deux IN + lopinavir/ritonavir

AZT + 3TC + abacavir

- Associations non recommandées : deux IN.

a) Femmes ayant une indication de traitement antirétroviral pour elles-mêmes

Il peut s'agir de la découverte de l'infection par le VIH à l'occasion du dépistage systématique proposé lors d'une consultation prénatale précoce ou d'un début de grossesse chez une femme déjà connue comme séropositive (54).

Chez les femmes ayant une multithérapie en cours, avec un contrôle virologique optimal, le traitement doit être poursuivi sans modification, sauf s'il comprend des médicaments contre-indiqués en cas de grossesse (éfavirenz) (134). L'introduction d'AZT dans le schéma thérapeutique peut être conseillée s'il n'existe pas d'antécédent d'échec récent à cette molécule, d'intolérance ayant justifiée son interruption ou la nécessité de poursuivre la d4T dont l'antagonisme avec l'AZT est connu (132, 171, 167, 183, 122, 44). La recherche de résistance au traitement est indiquée dans ce contexte (54). Quel que soit le traitement antirétroviral avant l'accouchement, une perfusion d'AZT pendant le travail reste indiquée (132, 167, 183, 122, 109). La prophylaxie par AZT et la césarienne programmée paraissent avoir, en matière de prévention de la transmission verticale du VIH, des effets additifs (105, 109, 122).

Chez les femmes non-traitées et nécessitant un traitement, il est légitime d'attendre la fin du premier trimestre (période d'embryotoxicité maximale) et de débiter d'emblée un traitement par trithérapie (54). Le choix du traitement antirétroviral et du mode d'accouchement sera fait au cas par cas, en collaboration entre infectiologue et obstétricien, selon la situation immuno-virologique et obstétricale (54). La femme sera informée des incertitudes concernant les bénéfices et les risques (132). Chez les femmes dont la charge virale reste détectable sous traitement, le risque de transmission *intra-partum* persiste et justifie l'indication d'une césarienne programmée (134, 54).

L'indication de la névirapine en monodose à l'accouchement et à la naissance ne doit être, en l'état actuel des connaissances, ni systématique ni systématiquement refusée, mais discutée au cas par cas (119, 147, 54).

Le choix des médicaments doit être conforme aux règles de prescription habituellement utilisées chez l'adulte. Toutefois, la grossesse comporte certaines spécificités (54) :

- L'indication maternelle peut être différée si le déficit immunitaire est peu sévère ( $350$  à  $500$   $CD4/mm^3$ ) et la charge virale peu élevée ( $10000$  à  $30000$  copies par mL), à la condition qu'ils restent stables, sous surveillance immuno-virologique rapprochée. Le traitement préventif sera alors débuté au troisième trimestre. Il consistera en une monothérapie d'AZT selon le schéma habituel. On débutera le traitement de la femme après l'accouchement (54, 132, 171).
- Si le déficit immunitaire est sévère ( $CD4 < 350/mm^3$ ) et la charge virale  $> 30000$  copies/ml, le traitement antirétroviral de la femme doit être débuté. Il doit être optimal pour la mère et éviter les médicaments connus pour leur embry-foeto-toxicité, tels que ddC et efavirenz. L'AZT doit être inclus dans l'association antirétrovirale en raison de son efficacité prouvée dans la prévention de transmission du virus (94, 132, 183). Les IN de la RT sont connus pour leur toxicité (surtout mitochondriale) et, bien que rien ne permette de l'affirmer aujourd'hui, on ne peut exclure un risque plus élevé de toxicité lors de l'emploi simultané de plusieurs molécules de cette classe (94). Ainsi, l'association de 3 IN devra être envisagée avec prudence, après évaluation rigoureuse du rapport bénéfices-risques (94). La prescription d'une perfusion d'AZT chez la mère au moment de l'accouchement et son administration chez le nouveau-né pendant 6 semaines sont recommandées (54, 44).
- Pour les femmes ayant des lymphocytes  $CD4$  supérieurs à  $350/mm^3$  et une charge virale supérieure à  $10\ 000$  copies/ml, avec un risque élevé de TME, la prescription d'une monothérapie ou d'une bithérapie ne permet pas d'espérer une réduction correcte de la charge virale. Dans cette situation, la prescription d'une trithérapie est recommandée (54, 94).
- En cas de primo-infection survenant au cours de la grossesse, le risque de transmission mère-enfant est maximal et le traitement antirétroviral s'impose si la grossesse est poursuivie (54).

b) Femmes enceintes n'ayant pas d'indication de traitement antirétroviral pour elles-mêmes

L'objectif est alors la prévention de la transmission à l'enfant. Si la femme a plus de 500 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> et moins de 30 000 copies par mL d'ARN-VIH en début de grossesse, le traitement antirétroviral ne s'impose pas immédiatement (54). Il devrait débiter au début du troisième trimestre, afin de limiter la durée d'exposition fœtale (54, 117, 134, 115, 181, 132, 171, 122). La dose quotidienne d'AZT administrée à la mère est de 500 mg/jour répartie en 2 à 5 prises en fonction de sa faisabilité (54, 117, 115, 132, 122, 74, 44). La perfusion d'AZT est à mettre en place même si la femme est vue après le début du travail (perfusion intraveineuse : bolus de 2 mg/kg, puis 1 mg/kg/heure jusqu'à l'accouchement) (75, 134, 115, 132, 167, 183, 122, 74, 54).

En l'absence de tout traitement chez la mère, un traitement "de rattrapage" doit être envisagé chez le nouveau-né dès que possible, au plus tard dans les 48 heures (54, 132, 167, 122).

L'AZT peut le plus souvent être arrêté après l'accouchement, mais la surveillance doit être poursuivie (54, 122). A ce moment, on peut observer une réascension de la charge virale qui, cependant, n'est pas significativement plus élevée que la valeur pré-thérapeutique (54, 122). Un bilan clinique, immunologique et virologique doit être programmé dans les semaines qui suivent l'accouchement pour rediscuter une éventuelle indication thérapeutique selon les recommandations générales de traitement de l'adulte (54).

Remarques :

- La prescription d'une bithérapie prophylactique par IN peut néanmoins être envisagée dans des situations particulières, notamment lorsque la césarienne programmée n'est pas réalisable (refus de la femme ou risque élevé d'accouchement prématuré). Dans ce cas précis, l'association AZT-3TC peut être proposée car c'est la seule qui a fait l'objet d'une évaluation chez la femme enceinte (122, 29, 136, 54).

- L'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de la névirapine en dose unique au cours de l'accouchement est en cours d'étude (54, 75, 119).

c) Prise en charge tardive au cours de la grossesse

Cette situation est préoccupante dans les départements d'Antilles-Guyane et en métropole chez les femmes d'origine africaine (54). L'AZT doit être débuté dès que possible, même en fin de grossesse, à l'accouchement (perfusion) et chez le nouveau-né (54, 132, 167, 122, 74). Le traitement par névirapine en monodose à la mère et à l'enfant est recommandé (54, 119, 147). Si la mère n'a pas reçu de névirapine ou si la dose est donnée moins d'une heure avant l'accouchement, la première dose de l'enfant doit être donnée tout de suite après la naissance et renouvelée au troisième jour de vie (54). Si une césarienne programmée est possible, elle est recommandée (54).

Tableau 8 : Mode d'emploi et posologie de la zidovudine (RETROVIR®) chez la femme enceinte (132, 179, 122, 139, 9, 74)

Période de traitement	Forme galénique	Posologie	Début	Fin
Grossesse	Gélules à 100 mg	500 mg/jour en 5 prises régulièrement espacées	Entre 14 et 34 semaines d'aménorrhée	A l'accouchement (relais par la perfusion)
Accouchement Voie basse*	Solution injectable à 200 mg/20 ml	Dose de charge 2 mg/kg pendant 1 heure suivie d'une dose d'entretien de 1 mg/kg/h	Dès l'entrée en travail ou au début du déclenchement	Jusqu'au clampage du cordon
Césarienne programmée	Idem	Idem	4 heures avant l'intervention	Idem

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

Même un traitement oral court avec la zidovudine permet de diminuer la transmission mère-enfant pendant la grossesse (167, 183) et pendant l'allaitement dans les pays en voie de développement (48).

## 2. Toxicité des antirétroviraux

Les INRT et les INNRT actuels passent la barrière placentaire et sont présents dans le sang fœtal et le liquide amniotique. Le passage placentaire des IP est moins bien connu. Des données préliminaires suggèrent que l'indinavir passe bien la barrière placentaire alors que le ritonavir la passe faiblement dans le modèle du placenta perfusé *ex vivo*. Le passage du saquinavir, du nelfinavir et de l'amprénavir n'ont pas encore été rapporté (54).

L'exposition aux antirétroviraux peut potentiellement entraîner des effets plus sévères chez l'embryon et le fœtus que chez l'enfant ou l'adulte : pour les nucléosides, par l'interaction avec l'ADN génomique et mitochondrial, et pour les antiprotéases, par l'interaction avec le système du cytochrome P450, avec le risque d'accumulation et de toxicité tissulaire (54).

### a) Inhibiteurs nucléosidiques

Le risque potentiellement plus élevé de malformations congénitales ne peut être écarté (17). Une augmentation de fréquence des tumeurs a été rapportée chez des souriceaux nés de mères traitées par de fortes doses d'AZT (17, 132). Le suivi à long terme des enfants exposés à l'AZT a été actualisé dans deux cohortes américaines d'effectif cependant limité et n'a pas identifié de risque particulier de tumeurs, avec un recul atteignant maintenant six ans (54).

Une étude rétrospective menée chez les enfants inclus dans l'Enquête périnatale française (EPF) a permis d'identifier huit observations de cytopathie mitochondriale documentée, chez des enfants non-infectés, dont cinq atteintes neurologiques (deux décès) et trois cas asymptomatiques au plan clinique (135, 30, 84, 112). Quatre de ces enfants avaient été exposés à l'AZT et quatre à l'association AZT-3TC (81, 105, 54, 112).

Une étude rétrospective exhaustive est menée dans le cadre de l'EPF chez plus de 4000 enfants non-infectés exposés à l'AZT ou à l'AZT-3TC et elle a déjà permis d'identifier d'autres observations (135). Les authentiques hyperlactatémies observées sous traitement, réversibles à son arrêt, sont probablement liées à un dysfonctionnement mitochondrial. Cependant, la preuve de cette étiologie reste à documenter (54, 135). Le manque de données sur les conséquences de ces perturbations chez les enfants souligne la nécessité de leur suivi attentif à long terme (109). L'évaluation de la prévalence de cette pathologie sous traitement et à distance, extrêmement difficile dans le cadre d'analyses rétrospectives, est donc en cours dans le réseau français et elle est actuellement estimée à moins de 1 %. On ne peut exclure un risque plus élevé de toxicité lors de l'emploi simultané de deux inhibiteurs nucléosidiques de

la RT (54, 105).

Des hydrocéphalies ont été observées chez la souris avec la ddC, mais à des doses très élevées (132, 122, 109).

#### b) Inhibiteurs non-nucléosidiques

Les données de prise de la névirapine en dose unique à l'accouchement et à la naissance permettent de conclure à une bonne tolérance (122, 135, 109). Les données sur l'exposition prolongée *in utero* ou néonatale ne sont pas disponibles. L'efavirenz, en raison de sa tératogénicité (malformations du système nerveux central) démontrée chez les primates, est contre-indiqué au cours de la grossesse (122, 74, 135, 109).

#### c) Inhibiteurs de protéase

Les données préliminaires de l'observatoire des femmes traitées par antirétroviraux dans le cadre de l'EPF ne mettent pas en évidence d'augmentation des anomalies congénitales chez les enfants exposés *in utero* aux IP (135, 109, 137). Une étude rétrospective américaine concernant 945 femmes montre des taux de prématurité et d'hypotrophie fœtale comparables, quel que soit le traitement reçu pendant la grossesse (pas de traitement versus trithérapie avec ou sans IP), mais plusieurs autres études ont rapporté des taux de prématurité plus élevés, des hémorragies intracérébrales chez le nouveau-né et des atrésies biliaires extra-hépatiques en cas d'exposition en début de grossesse (54, 122, 109). Le recul est encore insuffisant pour conclure sur les risques potentiels à long terme de ces traitements (122, 109, 135).

#### d) Multithérapies

Chez la femme, les multithérapies antirétrovirales peuvent s'accompagner de complications métaboliques (54). Les hyperglycémies et le diabète posent un problème particulier au cours de la grossesse (54). Certaines associations antirétrovirales nécessitent des essais plus approfondis (148).

En France, depuis 1995, il existe un registre des femmes exposées aux antirétroviraux durant leur grossesse. Celui-ci vient d'être confié à l'AFSSAPS par le Ministère de la Santé. Il est important que l'ensemble des équipes cliniques collabore avec les pharmaciens pour la notification exhaustive de ces cas (54).

### 3. Anomalies métaboliques et traitements antirétroviraux

Plus de 50 % des patients traités par antirétroviraux présentent, à des degrés divers, des anomalies métaboliques. Elles sont décrites avec l'ensemble des associations thérapeutiques (113). Elles ont pour conséquence un relâchement dans l'adhésion du patient à son traitement (80).

#### a) Physiopathologie des anomalies métaboliques

Des mécanismes multiples peuvent conduire aux anomalies morphologiques et métaboliques observées :

- les IP ont un effet inhibiteur direct sur la différenciation adipocytaire et le métabolisme de l'adipocyte. Ces effets sont variables selon le type cellulaire étudié et selon la molécule d'IP testée (143);

- les IN ont été impliqués dans la lipodystrophie par le biais de leur toxicité mitochondriale, sans que l'on sache s'il s'agit d'un effet direct ou indirect (34, 39). La mitochondrie est en effet incapable de phosphoryler les IN. La pénétration des dérivés phosphorylés actifs dans la mitochondrie et leur éventuelle intégration dans l'ADN mitochondrial sont mal connues. Il est probable que la majorité des effets toxiques actuellement rapportés lors des traitements avec les IN soit liée à un effet inhibiteur des IN sur l'ADN-polymérase gamma, une enzyme responsable de la réplication de l'ADN mitochondrial. Il a été rapporté une diminution de l'ADN mitochondrial dans le tissu adipeux, majorée en cas de lipodystrophie. L'importance des anomalies mitochondriales est liée à la durée d'exposition au traitement et à la sévérité des signes cliniques.

Différents facteurs contribuent au risque de survenue d'anomalies métaboliques (40):

- liés à l'infection par le VIH : ancienneté, sévérité de la maladie ;
- liés à l'hôte : âge, sexe, terrain génétique, régime alimentaire, exercice physique, ... (63) ;
- liés aux traitements antirétroviraux : durée, classes thérapeutiques, à certaines molécules pour des symptômes cliniques particuliers (80).

#### b) Anomalies cliniques et biologiques

Les anomalies cliniques se manifestent par une répartition anormale des graisses,



lipodystrophie, avec :

- une fonte adipeuse au niveau des membres (induisant une visualisation anormale des veines et des muscles), des fesses et du visage (63, 80, 178, 7, 143),

- un dépôt de graisses au niveau du tronc (abdomen, partie supérieure du cou et du dos en «bosse de bison», augmentation du volume des seins). Cette accumulation de graisses est encore plus nette autour des organes intra-abdominaux, induisant des problèmes de flatulence. Il existe une augmentation du rapport tissu adipeux péri-viscéral/tissu adipeux total (63, 80, 178, 7, 143).

Le délai d'apparition de ces anomalies est de l'ordre de quelques mois et leur fréquence augmente avec la durée d'exposition au traitement antirétroviral (178). Ces anomalies ont aussi été décrites chez les enfants (178).

Des complications biologiques ont été identifiées :

- *Métabolisme glucidique* : on a décrit des cas de diabète sous IP chez au moins 5 % des patients, et une intolérance aux hydrates de carbone ou un état d'insulino-résistance chez 30 % des patients (63, 80, 178, 7, 143).

- *Métabolisme lipidique* : sous IP, on observe une hypertriglycémie, souvent modérée, chez 15 à 40 % des patients, et une hypercholestérolémie (caractérisée par un taux bas de HDL-cholestérol et un taux élevé de LDL-cholestérol) chez environ 20 % des patients (63, 80, 178, 7, 143).

- *Acidose lactique* : conséquence de l'atteinte mitochondriale, elle doit être évoquée devant des manifestations cliniques ou biologiques polymorphes parmi lesquelles amaigrissement, troubles digestifs, et stéatose hépatique. Devant des signes évocateurs, un dosage des lactates doit être prescrit (54).

- *Anomalies osseuses* : ostéopénie, ostéoporose et ostéonécrose. Elles ne s'accompagnent pas habituellement d'anomalies du bilan phosphocalcique. La prévalence d'ostéopénie et d'ostéoporose est plus élevée chez les patients lipodystrophiques (10). Toutefois, leur fréquence et la responsabilité des traitements antirétroviraux demandent à être évaluées. Environ 70 cas d'ostéonécrose ont été rapportés en France en 2000, avec fréquemment un autre facteur de risque retrouvé. Compte tenu des incertitudes actuelles, il est essentiel que de tels cas soient notifiés aux centres de pharmacovigilance (10).

- *Conséquences cardiovasculaires* : une augmentation de fréquence des maladies cardiovasculaires dans la population traitée n'a, à ce jour, pas été mise en évidence, même si certains cas d'insuffisance coronarienne et des lésions athéromateuses ont été observés (80, 178). Les résultats préliminaires des études échographiques vasculaires et la coexistence de

facteurs de risque cardiovasculaire imposent une vigilance accrue dans le suivi des patients (54, 178).

Les anomalies cliniques et biologiques peuvent être dissociées.

### c) Prise en charge

Le traitement des anomalies métaboliques doit s'intégrer dans une stratégie globale de prise en charge des risques cardiovasculaires : arrêt du tabac, contrôle du surpoids, traitement de l'HTA, mesures diététiques. Ces mesures sont essentielles à mettre en œuvre, non-seulement chez les patients présentant des anomalies métaboliques, mais également de façon préventive chez tout sujet traité par les antirétroviraux, y compris à l'initiation du traitement (80, 143).

- **Dyslipidémie**

La prise en charge thérapeutique doit suivre les mêmes règles que pour tout patient dyslipidémique.

Des interactions existent entre les statines et les IP, augmentant les toxicités hépatiques et musculaires connues des statines (80). À l'inverse, les INN peuvent limiter l'efficacité thérapeutique des statines (80). Parmi les statines, la pravastatine (Elisor®, Vasten®) est recommandée du fait de l'absence d'interaction significative rapportée à ce jour. Concernant les fibrates, le rapport toxicité/efficacité chez les patients traités par les antirétroviraux est mal connu. Le gemfibrozil (Lipur®) peut être éventuellement proposé (54).

- **Troubles de la glycorégulation**

Seule la metformine a fait l'objet d'une évaluation chez les patients infectés par le VIH ayant une intolérance glucidique. La majoration du risque d'acidose lactique impose une grande prudence quant à son utilisation (54).

La rosiglitazone (Avandia®) et la pioglitazone (Actos®) viennent d'obtenir leur AMM européenne dans l'indication du diabète de type 2. Leur mécanisme d'action présente un intérêt particulier dans les lipodystrophies. Du fait du risque potentiel de toxicité hépatique, leurs conditions de prescription ont été limitées aux spécialistes hospitaliers. Un essai est en cours chez les personnes infectées par le VIH (54).

Quelle doit être la prise en charge de ces anomalies ?

- Changement de molécules

L'interprétation des études réalisées à ce jour permet de dégager les tendances suivantes :

- dans la grande majorité des cas, le contrôle virologique est maintenu après la substitution d'un IP par un IN ou INN ;
- la lipodystrophie est peu ou pas améliorée ;
- les anomalies de la glycorégulation et les hyperlipidémies pourraient régresser lors de la substitution d'un IP par l'abacavir ou un INN (54).

- Traitements médicamenteux

Seule l'hormone de croissance a été évaluée chez un petit nombre de patients, avec un bénéfice limité dans les formes hypertrophiques (54).

- Interventions esthétiques

Plusieurs techniques sont possibles mais seulement deux techniques sont évaluées en France pour les lipodystrophies du visage. Elles sont accessibles à un nombre très limité de patients. Le coût de ces interventions est élevé et il peut être remboursé par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie après une entente préalable. Elles ne sont réalisées que dans un petit nombre de centres hospitaliers (54).

#### 4. Dosages plasmatiques des antirétroviraux : intérêts et limites

##### a) Validation des méthodes de dosage

A l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode standardisée ou de "trousse" commercialisée pour les dosages des IP ou des INN. Chaque laboratoire doit donc valider les techniques chromatographiques utilisées pour le dosage des antirétroviraux. À ce jour, les dosages des antirétroviraux ne sont pas inscrits à la nomenclature des examens pris en charge par les Caisses d'Assurance Maladie et ils ne peuvent pas être remboursés s'ils sont réalisés pour des patients ambulatoires (54).

##### b) Interprétation des résultats de dosage

Une concentration minimale efficace a été établie pour quelques antirétroviraux à

partir d'études de relations concentrations/effets (54). Pour les autres molécules, les résultats des dosages doivent être interprétés en tenant compte :

- des caractéristiques pharmacocinétiques et en particulier de la demi-vie d'élimination,
- des concentrations inhibitrices mesurées *in vitro* dans des conditions standardisées,
- des traitements reçus par le malade et de son statut virologique (54).

Les concentrations minimales proposées pour les IP et les INN sont celles au-dessous desquelles le risque d'inefficacité thérapeutique est accru, pour une souche virale sensible (54). Les concentrations maximales sont difficiles à définir, compte tenu de la variabilité de la relation entre concentrations et effets indésirables, selon les individus et selon les molécules (79).

### c) Intérêt de l'association IP et ritonavir

Le ritonavir est un inhibiteur très puissant du CYP3A, responsable du métabolisme des IP. L'administration simultanée de ritonavir et d'un IP permet d'augmenter les concentrations résiduelles de l'IP, tout en diminuant la posologie (176, 128). Le lopinavir est d'ailleurs d'emblée associé dans la même gélule à du ritonavir, chaque gélule contenant 133 mg de lopinavir et 33 mg de ritonavir.

L'augmentation des concentrations des IP par le ritonavir permet donc :

- de diminuer le nombre de comprimés ou de gélules par prise et/ou le nombre de prises (saquinavir, indinavir) ;
- de minimiser la diminution des concentrations plasmatiques des IP chez les patients recevant un inducteur enzymatique (efavirenz, névirapine, rifabutine) ;
- d'augmenter l'efficacité antivirale sur certains virus mutés (54).

Il faut cependant se méfier d'une augmentation de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables. Par exemple, les complications urologiques de l'indinavir seraient associées à des concentrations élevées, favorisées par son association avec le ritonavir (61). L'augmentation des concentrations d'IP en présence de ritonavir est très variable d'un patient à l'autre. La mesure des concentrations résiduelles plasmatiques de l'IP associé au ritonavir est indispensable pour une adaptation individuelle de posologie, après obtention d'un équilibre de concentrations, c'est-à-dire vers le quinzième jour de traitement (54).

## 5. Interactions médicamenteuses

*Tableau des interactions médicamenteuses des inhibiteurs de la transcriptase inverse, susceptibles d'induire une diminution d'activité ou des effets indésirables accrus (179, 163, 131):*

Antirétroviral	Risque	Associations contre-indiquées	Associations déconseillées ou à éviter	Associations avec précautions d'emploi
<b>Zidovudine</b>	Diminution d'activité	Stavudine	Ribavirine	Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rifampicine
	Effets indésirables accrus			Amphotéricine B Cytostatiques Dapsone Flucytosine Ganciclovir Pyriméthamine
<b>Didanosine</b>	Diminution d'activité		Ganciclovir	Dapsone Indinavir Itraconazole Kétoconazole Pyriméthamine Quinolones Ritonavir Tétracyclines
	Effets indésirables accrus		Ganciclovir Zalcitabine	Pentamidine Thalidomide
<b>Zalcitabine</b>	Diminution d'activité	Lamivudine		Antiacides topiques
	Effets indésirables accrus		Didanosine Stavudine	Pentamidine IV
<b>Lamivudine</b>	Diminution d'activité	Zalcitabine		
	Effets indésirables accrus			Triméthoprime
<b>Stavudine</b>	Diminution d'activité	Zidovudine	Doxorubicine	
	Effets indésirables accrus		Zalcitabine	Pentamidine IV Thalidomide

<b>Abacavir</b>	Effets indésirables accrus			Ethanol
<b>Névirapine</b>	Diminution d'activité	Saquinavir	Ethynil-estradiol Rifampicine	Indinavir Méthadone Rifabutine
	Effets indésirables accrus	Kétoconazole		
<b>Efavirenz</b>	Diminution d'activité	Saquinavir		Indinavir Méthadone Rifampicine Rifabutine
	Effets indésirables accrus	Cisapride Midazolam Triazolam	Ethynil-estradiol Ritonavir	
<b>Delavirdine</b>	Diminution d'activité	Rifampicine Rifabutine	Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital	Adéfovir Antiacides Didanosine
	Effets indésirables accrus	Cisapride Dihydroergotamine Ergotamine		Alprazolam Amprénavir Fluoxétine Kétoconazole Indinavir Itraconazole Méthadone Midazolam Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Sildénafil Triazolam
<b>Adéfovir</b>	Diminution d'activité			Delavirdine
	Effets indésirables accrus			Cidofovir Foscarnet Médicaments néphrotoxiques

Tableau des interactions médicamenteuses des inhibiteurs de protéase, susceptibles d'induire une diminution d'activité ou des effets indésirables accrus (130, 179, 163, 131):

Antirétroviral	Risque	Associations contre-indiquées	Associations déconseillées ou à éviter	Associations avec précautions d'emploi
<b>Saquinavir</b>	Diminution d'activité	Carbamazépine Efavirenz Névirapine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rifampicine Rifabutine		
	Effets indésirables accrus	Cisapride		Midazolam Sildénafil Triazolam
<b>Indinavir</b>	Diminution d'activité	Rifampicine		Antiacides Carbamazépine Didanosine Efavirenz Névirapine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rifabutine
	Effets indésirables accrus	Cisapride Dihydroergotamine Ergotamine		Alprazolam Itraconazole Kétoconazole Midazolam Nelfinavir Rifabutine Sildénafil Triazolam
<b>Nelfinavir</b>	Diminution d'activité	Rifampicine	Ethynil-estradiol	Carbamazépine Méthadone Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rifabutine

<b>Nelfinavir</b>	Effets indésirables accrus	Cisapride Dihydroergotamine Ergotamine		Alprazolam Indinavir Midazolam Rifabutine Ritonavir Sildénafil Triazolam
<b>Ritonavir</b>	Diminution d'activité		Ethynil-estradiol	Didanosine Méthadone Théophylline
	Effets indésirables accrus	Cisapride Dihydroergotamine Ergotamine Pimozide Rifampicine	Efavirenz Midazolam Rifabutine Triazolam	Clarithromycine Désipramine Nelfinavir Sildénafil
<b>Amprénavir</b>	Diminution d'activité	Rifampicine		Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rifabutine
	Effets indésirables accrus	Dihydroergotamine Ergotamine Cisapride	Midazolam Triazolam	Rifabutine Sildénafil

*Tableau des interactions alimentaires des antirétroviraux et leurs conséquences (179, 163, 131):*

<b>Zidovudine</b>	Bonne absorption digestive (65 %)	Peut être prise pendant ou en dehors des repas
<b>Didanosine</b>	Absorption diminuée de 50 % par l'acidité gastrique	Prendre les 2 cp ensemble, croqués ou dissous (dans plus de 30 ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeun : ½ h à 1 h avant un repas et 2 h après un repas
<b>Zalcitabine</b>	Absorption > 85 %, légèrement diminuée par les aliments	Peut être prise pendant ou en dehors des repas
<b>Lamivudine</b>	Absorption de 80 à 85 %. Cmax diminuée de 47 % par les aliments, mais sans modification de l'AUC	Peut être prise pendant ou en dehors des repas
<b>Stavudine</b>	Absorption = 86 % légèrement diminuée par les aliments	Peut être prise pendant ou en dehors des repas



<b>Abacavir</b>	Cmax diminuée de 35 % par les aliments, mais avec une diminution de l'AUC de 5 % seulement	Peut être prise pendant ou en dehors des repas
<b>Adéfovir</b>	Absorption = 30 %, légèrement augmentée par l'alimentation	Peut être prise pendant ou en dehors des repas
<b>Névirapine</b>	Bonne absorption digestive (> 90 %)	Peut être prise pendant ou en dehors des repas
<b>Efavirenz</b>	Absorption peu modifiée par un repas normal et augmentée de 50 % après un repas riche en matières grasses	Peut être prise pendant ou en dehors des repas, par précaution assurer une bonne hydratation
<b>Delavirdine</b>	Bonne absorption digestive, peu influencée par l'alimentation. L'absorption est augmentée de 20 % si les comprimés sont dissous dans de l'eau avant l'ingestion	Peut être prise pendant ou en dehors des repas
<b>Saquinavir</b>	Meilleure absorption avec la prise d'aliments et le jus de pamplemousse L'ail diminue fortement les concentrations sériques du saquinavir	A prendre au cours ou dans les 2 h après un repas
<b>Ritonavir</b>	La prise au cours des repas provoque une exposition plus élevée au ritonavir qu'une prise à jeun	A prendre plutôt au cours d'un repas
<b>Indinavir</b>	Absorption rapide à jeun, diminuée de 80 % par la prise d'aliments lipidiques et protéiques	A prendre à jeun (1 h avant et 2 h après un repas) : avec de l'eau ou un autre liquide ou avec une collation sans graisse ; à au moins 1 h d'intervalle d'une prise de didanosine. Boire 1,5 l d'eau non alcaline par jour, surtout dans les 3 heures qui suivent les prises
<b>Nelfinavir</b>	Sur un estomac vide, l'AUC est diminuée de 27 à 52 %	A prendre au cours d'un repas
<b>Amprénavir</b>	Bonne absorption digestive, légèrement diminuée par l'alimentation	Peut être prise pendant ou en dehors des repas

## 6. Tests de résistances aux antirétroviraux

Les principales indications de ces tests sont les échecs thérapeutiques de deuxième et troisième intention (50 %) et les multi-échecs (24 %) (54, 138, 5). Les tests sont prescrits le plus souvent chez les patients dont la charge virale était supérieure à 10 000 copies/ml avec un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm<sup>3</sup> (43 %) (54).

### a) Tests génotypiques

Du fait de l'augmentation constante du nombre de mutations décrites comme étant associées à la résistance au traitement antirétroviral (138), seuls les tests génotypiques permettent une détermination complète des séquences nucléosidiques de la transcriptase inverse et de la protéase doivent être utilisés (5). Le génotype étudie les mutations dans les gènes viraux concernés : transcriptase inverse et protéase, soit sur la totalité du gène par les techniques de séquençage, soit ponctuellement sur les acides aminés reconnus comme site de mutation (31).

Le groupe ANRS AC11 a standardisé une technique de séquençage (54). Une étude récente portant sur 125 prélèvements a montré une bonne concordance (98 %) des résultats entre les trousseaux existants. Les discordances concernaient essentiellement des populations virales mixtes (mélange de codons sauvages et de codons mutés) détectées par l'une ou l'autre des techniques (54).

L'interprétation finale des résultats des tests de résistance est complexe et doit s'appuyer sur une concertation clinico-pharmaco-virologique étroite au sein de laquelle l'histoire clinique, virologique et thérapeutique du patient sera analysée pour aider au mieux au choix d'un nouveau traitement (31).

### b) Tests phénotypiques ou Recombinant Virus Assay (RVA)

Le génotype étudie la capacité de croissance du virus en présence des substances à tester (31).

Ils restent d'utilisation restreinte dans le cadre de protocoles thérapeutiques et ne sont réalisés que par des firmes commerciales et par un petit nombre de laboratoires de recherche (54). Les résultats récemment obtenus n'ont pas démontré leur supériorité sur les tests génotypiques (31).

L'interprétation des résultats est basée sur la différence de concentrations inhibitrices entre celle de la souche du patient et celle d'une souche contrôle de référence vis-à-vis des molécules (31, 54).

### c) Indications des tests génotypiques de résistance

L'étude de la sensibilité aux antirétroviraux ne doit pas être systématique. Elle est discutée en fonction de différentes situations possibles et d'un éventuel traitement antérieur

(5, 54).

S'il s'agit d'une femme enceinte n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, il n'y a pas d'indication à effectuer des tests de résistance aux antirétroviraux avant l'instauration du traitement prophylactique (54).

De même, chez une femme enceinte dont l'ARN-VIH plasmatique est contrôlé, il n'y a pas d'indication de test de résistance aux antirétroviraux (54).

Si la femme enceinte a une charge virale élevée sous traitement antirétroviral (qu'il s'agisse d'une indication prophylactique de TME ou d'une indication combinée prophylactique et maternelle), la recherche de virus résistants peut être indiquée dans le cas d'un choix thérapeutique difficile ; elle doit être effectuée avant l'initiation du traitement prophylactique (54).

Dans le cas de diagnostic d'infection à VIH du nouveau-né, la recherche de virus résistants sera systématique. Elle est effectuée après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant sur un échantillon de plasma positif pour l'ARN-VIH (54).

Les résultats doivent s'intégrer dans le cadre d'une surveillance épidémiologique nationale. Une étude multicentrique réalisée en France portant sur 108 sujets contaminés en 1999 a permis d'estimer la prévalence globale de la résistance aux antirétroviraux. Les résultats exprimés par classe thérapeutique étaient de 6,5 % pour les IN, de 3,7 % pour les INN et de 2,8 % pour les IP. Enfin, des mutations de résistance à au moins une classe d'antiviraux ont été observées pour 10,1 % des échantillons. Ces résultats montrent une stabilité de la prévalence, comparativement à ceux rapportés dans les années précédentes (54).

Aux États-Unis et en France (essai ACTG316/ANRS083), chez des femmes recevant une multithérapie et traitées à l'accouchement par névirapine en monodose, l'apparition d'une mutation de résistance a été constatée chez environ 20 à 30 % des femmes ayant une charge virale détectable à l'accouchement (54).

## 7. Prophylaxie des infections opportunistes

Les risques de toxicité fœtale compliquent la prescription des prophylaxies chez la femme enceinte même si la plupart des grossesses se déroulent avant qu'un déficit immunitaire profond ne justifie les prophylaxies. Il est généralement recommandé de différer la prise des médicaments après la fin du premier trimestre, période critique de l'organogénèse.

Tableau récapitulatif des prophylaxies utilisées dans la prévention des infections opportunistes (101) :

	<b>Prophylaxie primaire</b>	<b>Prophylaxie secondaire</b>
<b>Pneumocystose</b>	TMP-SMX ou pentamidine ou dapsone + pyriméthamine + acide folinique	TMP-SMX ou pentamidine ou dapsone + pyriméthamine + acide folinique
<b>Toxoplasmose</b>	TPM-SMX ou dapsone + pyriméthamine + acide folinique	Pyriméthamine ou acide folinique + sulfadiazine ou + clindamycine
<b>Infection à MAI</b>	Rifabutine, Clarithromycine, Azithromycine	2 ou 3 antimycobactériens
<b>Cryptococcose</b>	Non justifiée	Fluconazole
<b>Candidose</b>	Non justifiée	Traitement au coup par coup conseillé

TMP-SMX = triméthoprime-sulfaméthoxazole

MAI = *Mycobacterium avium intracellulare*

Si la plupart des études ne considèrent pas que l'utilisation du triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®) soit contre-indiquée pendant la grossesse, les alternatives prophylactiques aux infections bactériennes des voies aériennes sont peu étudiées dans ce contexte (107). Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène à fortes doses (179). En clinique, l'utilisation de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour (179). Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse (179). Aucun ictère néonatal n'a été rapporté à ce jour avec cette association (179). En cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale est possible (179). Compte tenu du bénéfice attendu, l'utilisation de cette association ne doit être envisagée pendant la grossesse que si nécessaire (179). Une surveillance néonatale hématologique s'impose, en particulier en cas de traitement prolongé en fin de grossesse (179). En cas d'association avec la zidovudine, un contrôle plus fréquent de l'hémogramme s'impose en raison d'une augmentation de la toxicité hématologique par inhibition additive de la dihydrofolate-réductase (179).

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal pour la dapsoné (Disulone®). En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique (179). L'absence de données expérimentales et l'insuffisance de données cliniques conduisent théoriquement à déconseiller l'usage de ce médicament pendant la grossesse. Cependant, compte tenu de ces indications, l'utilisation de ce médicament peut être envisagée si nécessaire (179). La didanosine diminue l'absorption digestive de la dapsoné en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans les comprimés de ddi). On conseille donc de différer les prises de ces médicaments d'au moins deux heures. Un contrôle plus fréquent de l'hémogramme s'impose en cas d'association avec la zidovudine en raison d'effets additifs de toxicité médullaire (179).

La diffusion systémique des aérosols d'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) est très faible et ne représente probablement pas un risque réel pour le fœtus (107). Cependant, en raison de résultats d'études chez l'animal suggérant une foetotoxicité, le traitement par iséthionate de pentamidine est déconseillé, sauf si son utilisation s'avère indispensable (179). Il ne faut pas associer l'iséthionate de pentamidine avec la didanosine si l'amylasémie est à la limite supérieure de la normale (179). Il existe un risque majoré de survenue de pancréatites par addition d'effets indésirables (179).

La pyriméthamine (Malocide®) est connue pour sa tératogénicité même à faible dose (179). L'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Cet argument ne constitue pas l'élément systématique pour conseiller une interruption thérapeutique de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et une surveillance prénatale orientée (179). En revanche, aux deuxième et troisième trimestres, le traitement ne doit jamais être différé dans la mesure où il existe un risque de transmission, par le placenta, de la maladie au fœtus (179). La didanosine diminuant l'absorption digestive de la pyriméthamine en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de ddi), il faut donc différer la prise de ces deux médicaments d'au moins deux heures. En cas d'association avec la zidovudine, il faut contrôler fréquemment l'hémogramme en raison d'une augmentation de la toxicité hématologique par inhibition additive de la dihydrofolate réductase (179).

Les sulfamides (sulfadiazine, Adiazine®) n'ont apparemment aucun effet malformatif ou foetotoxique mais les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet

tératogène (179). Ils traversent la barrière placentaire. Des cas d'ictère nucléaire ont été rapportés avec ces antibiotiques à demi-vie longue, du fait de l'immaturation des systèmes détoxifiant la bilirubine chez le nouveau-né (179). Par ailleurs, chez des enfants présentant un déficit en G6PD, des hémolyses ont été rapportées. En conséquence, il est préférable de ne pas utiliser la sulfadiazine pendant la grossesse (179). A doses curatives, et si une carence liée au VIH est suspectée, l'acide folinique pourra être prescrit avec les sulfamides antibactériens (101).

La clindamycine (Dalacine®), lincosamide, ne serait pas fœtotoxique, mais dans le cas d'un traitement en fin de grossesse, une surveillance néonatale de quelques jours s'impose (179).

L'isoniazide (Rimifon®) est utilisé depuis longtemps dans les tuberculoses chez les femmes enceintes sans tératogénicité connue. Lorsqu'il est administré en fin de grossesse, l'isoniazide peut entraîner des hémorragies postnatales chez la mère et l'enfant (179). Le risque hémorragique est augmenté en association avec la rifampicine (179). Une prévention par la vitamine K1 *per os* chez la mère dans le mois précédent l'accouchement, et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né, semblent efficaces (179).

L'expérience de la rifabutine (Ansapine®) au cours de la grossesse est trop limitée pour en autoriser l'utilisation (179). La rifabutine est un inducteur enzymatique qui peut accélérer le métabolisme des médicaments dont le métabolisme implique la sous-famille du cytochrome P450. Par conséquent, la rifabutine est contre-indiquée avec le saquinavir (baisse d'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique) (179). Son utilisation est déconseillée avec le ritonavir par risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase, et par risque d'augmentation des effets indésirables (uvéites) de la rifabutine (179). Des précautions d'emploi sont nécessaires en cas d'association de rifabutine avec l'indinavir et le nelfinavir pour les mêmes raisons que précédemment (179).

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la clarithromycine (Zeclar®, Naxy®) lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse (179). Son utilisation est donc déconseillée pendant la grossesse, mais cet élément ne constitue pas un argument pour conseiller une interruption systématique de grossesse mais il conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale soignée (179). En cas d'association avec les antiprotéases (indinavir,

ritonavir), il faut une surveillance clinique régulière suite à une augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et l'inhibition de son métabolite actif (179).

Les résultats des études chez l'animal ont montré un passage transplacentaire de l'azithromycine (Zithromax®) sans qu'un effet tératogène n'ait été mis en évidence (179). Son innocuité chez la femme enceinte n'ayant pas été établie, la prescription ne sera effectuée que si les bénéfices attendus apparaissent supérieurs aux risques encourus (179).

Les azolés (Fluconazole, Triflucan®) sont strictement contre-indiqués pendant la grossesse mais la prévention primaire de la cryptococcose n'est pas indiquée en Europe (179, 107).

## 8) Toxicomanie

La consommation de drogues (à l'exception du tabac et de l'alcool) est très rarement évaluée par les obstétriciens et elle est souvent mise en évidence seulement à la naissance par les problèmes survenant chez le nouveau-né. La consommation de drogues pendant la grossesse est un facteur de risque d'autant qu'elle est associée de façon quasi systématique au tabac et moins souvent à l'alcool.

Certaines femmes toxicomanes cessent de consommer de l'héroïne pendant le premier trimestre. La plus grande partie essaie de modérer sa consommation et une sur cinq voit sa consommation s'aggraver au cours de la grossesse.

Les risques pour la grossesse sont multiples :

- Retard du diagnostic de grossesse lié à la fréquence élevée de l'aménorrhée chez les femmes consommant de l'héroïne ;
- Surveillance médicale de la grossesse absente ou insuffisante ;
- Risque d'infection pendant la grossesse lié à la poursuite de l'injection ;
- L'influence de cette consommation sur la survenue des avortements spontanés (moins de 28 semaines d'aménorrhée) n'est pas connue vue la difficulté à étudier ce phénomène ;
- Augmentation de la prématurité (20 à 35 % contre 5 % en population générale en France), de l'hypotrophie, de la souffrance fœtale et des morts *in utero*, liées à la fois aux opiacés et au mode de vie. On observe ainsi une fréquence accrue des enfants prématurés de petits poids avec des conséquences dramatiques au plan psychomoteur (169).

L'accouchement ne serait pas plus compliqué chez ces femmes. En revanche, 70 à 80

% des enfants présenteraient un syndrome de sevrage dans les jours qui suivent la naissance. Ce syndrome est parfois aggravé par des convulsions qui peuvent provoquer la mort. La mort subite est d'ailleurs plus fréquente (5 à 9 fois) chez ces enfants. Ce tableau clinique est compliqué par les difficultés sociales de la mère qui peuvent amener à des séparations précoces et durables (169).

La mise sous traitement de substitution des femmes enceintes consommant de l'héroïne est préférable à la poursuite de la consommation de l'héroïne de rue (avec les risques liés aux fluctuations de la consommation et à l'injection) et au sevrage dangereux pour l'enfant. La diffusion des traitements de substitution devrait aussi permettre à des femmes consommatrices de drogue de planifier une grossesse dans de meilleures conditions.

Le traitement de patients infectés par le VIH et recevant des produits de substitution pour le sevrage de la toxicomanie, pose le problème des interactions médicamenteuses : méthadone et buprénorphine sont métabolisées par le cytochrome P450 (54).

a) Méthadone

Les traitements de substitution par la Méthadone Chlorhydrate® utilisés depuis les années 1970 aux Etats-Unis facilitent la survenue des grossesses en régularisant les ovulations et les cycles. Ils améliorent la surveillance de la grossesse et améliorent les conditions de vie. Ceci se traduit par une diminution de la prématurité, de la fréquence des enfants de petits poids de naissance, et des indices de souffrance fœtale. En effet, le traitement de substitution évite ou réduit l'irrégularité dans la prise de toxiques et donc les mini-sevrages préjudiciables à l'enfant et à la poursuite de la grossesse (souffrance du fœtus en raison d'un sevrage *in utero*, contractions utérines). Par ailleurs, cette prise en charge peut faciliter l'instauration du traitement prophylactique par antirétroviraux de la transmission du VIH à l'enfant (54, 169).

Les effets à long terme de cette exposition à la méthadone *in utero* ne sont pas connus. La méthadone traverse la barrière placentaire. La décision de l'utiliser chez la femme enceinte doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque pour la mère et pour l'enfant (179). En cours de grossesse, des doses plus importantes de méthadone sont parfois nécessaires pour l'équilibre du traitement. Des mesures sont à prendre après l'accouchement pour prévenir chez le nouveau-né les effets d'un sevrage brutal en méthadone (179).

Parmi les IP, le ritonavir et le nelfinavir, et parmi les INN, la névirapine et l'éfavirenz, sont inducteurs enzymatiques et diminuent les concentrations plasmatiques de méthadone. Il existe donc un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation du



métabolisme hépatique (179). Il faut une surveillance clinique régulière et adapter la posologie de la méthadone. En revanche, l'indinavir et le saquinavir ne modifient pas les concentrations de méthadone (179). Même si les concentrations de méthadone « efficaces » n'ont pas été clairement définies, il est possible, dans certains centres, d'effectuer une mesure des concentrations plasmatiques, afin de faciliter l'individualisation de la posologie (179).

La méthadone, de par ses effets digestifs, peut modifier la pharmacocinétique des antirétroviraux. Il a été rapporté des diminutions de concentrations de la ddI (60 %) et de la d4T (18 %). En revanche, l'augmentation des concentrations d'AZT de 40 % est expliquée par un effet inhibiteur de la méthadone sur la glucurono-conjugaison de l'AZT, sans conséquence clinique (179).

#### b) Buprénorphine

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la buprénorphine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse (179). En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né (179). Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de buprénorphine par la mère, qu'elle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (179). En conséquence, l'utilisation de la buprénorphine est déconseillée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. En fin de grossesse, en cas de prises ponctuelles élevées ou de traitement chronique, une surveillance néonatale doit être envisagée afin de prévenir tout risque de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage chez l'enfant (179).

Le métabolisme de la buprénorphine n'est pas connu en totalité. Il semble que le cytochrome P450 joue un rôle important dans la formation du principal métabolite, la norbuprénorphine. *In vitro*, des propriétés inhibitrices du ritonavir et, à un moindre degré, de l'indinavir ont été démontrées. Cependant, on ne dispose pas d'information sur les interactions médicamenteuses *in vivo*. Il faut noter que les concentrations de buprénorphine sont faibles et donc difficiles à doser. Par conséquent, une surveillance étroite est recommandée (179).

### c) Morphine

La morphine est métabolisée par glucurono-conjugaison. Il est quand même possible qu'une diminution modeste des concentrations puisse intervenir lors de l'association avec des antirétroviraux « inducteurs enzymatiques » tels que le ritonavir, le nelfinavir, la névirapine et l'efavirenz. Les conséquences thérapeutiques sont difficiles à prévoir (54).

## **B. Moyens autres que médicamenteux**

### 1) Mesures obstétricales

Différentes mesures obstétricales sont conseillées pour diminuer la transmission materno-foetale :

- un clampage précoce du cordon après désinfection afin de diminuer le passage de sang maternel dans la circulation fœtale lors de la délivrance ;
- l'abstention de «traite de cordon» ;
- le bain antiseptique du nouveau-né ;
- un traitement antibiotique prescrit devant toute infection cervico-vaginale, une rupture prématurée des membranes, de la fièvre maternelle, un liquide amniotique teinté, un déficit immunitaire maternel important, ou une prématurité ;
- un déclenchement conseillé en cas de conditions favorables afin d'éviter une ouverture prolongée de la poche (114) ;
- une désinfection des voies vaginales.

Biggar a seulement trouvé un bénéfice sur le taux de transmission, par la désinfection des voies génitales avec la chlorhexidine à 0,25 %, en cas de rupture des membranes supérieures à quatre heures (134). L'efficacité de ce «lavage» ne peut pas être de 100 % compte tenu de l'existence de zones vaginales difficilement accessibles (cervicales) (69).

En cas de geste obstétrical nécessaire (cerclage dans les béances du col utérin avec antécédents d'avortements tardifs ou d'accouchements prématurés, amniocentèse...), une prophylaxie antirétrovirale est indiquée (90, 122). Elle peut se limiter à prescrire de la zidovudine par voie orale en commençant si possible environ deux semaines avant l'acte et par perfusion pendant celui-ci (90). Si la femme a une charge virale élevée, on peut envisager une bi- ou une trithérapie encadrant le geste (90). Enfin, si la femme suit déjà un traitement

antirétroviral, celui-ci doit être poursuivi en fonction de l'état de santé de la mère(90).

L'intérêt de la césarienne dans la prévention de la transmission materno-foetale du VIH est largement débattu mais tout est remis en question depuis les résultats des essais thérapeutiques des antirétroviraux. Depuis dix ans, alors qu'aucune recommandation n'a été faite, le taux de césarienne en Europe et en France est passé de 16 à 32 %.

On note que la césarienne a un impact négatif sur la relation mère-enfant, et sur la morbidité foetale potentielle, essentiellement respiratoire et maternelle (infectieuse, hémorragique, en cas d'éventuelle grossesse ultérieure, thrombo-embolique) (114). La mortalité est cinq fois plus élevée en cas de césarienne, et les complications postopératoires trois fois plus fréquentes en cas de mères séropositives (118).

Dans les pays en voie de développement, la mortalité liée à la césarienne est bien supérieure au bénéfice sur la diminution de la transmission verticale (118, 122).

L'effet protecteur d'une césarienne programmée à membranes intactes avant tout début de travail est maintenant établi (117, 122). Le risque de transmission diminue de 50 % lors de la réalisation de césarienne sans traitement par AZT (162, 125, 173, 170, 41). Il est pratiquement nul en cas d'association de traitement par AZT et césarienne systématique avant rupture des membranes (122, 125, 81, 134, 105, 122). En présence d'une prophylaxie par AZT, le taux de transmission était de 0,8 % après césarienne programmée, alors qu'il était de 11,4 % après césarienne non programmée et de 6,4 % après accouchement par voie basse (117).

La césarienne serait protectrice par absence du mobile foetal dans la filière génitale contaminante par les sécrétions cervico-vaginales (134, 104, 26, 43).

Aucune différence de taux de transmission ne semble exister selon les deux types de césariennes (électives en cas de réalisation programmée en dehors de tout début de travail, «en urgence» quand elles sont réalisées après le début du travail) (134, 173). La césarienne programmée peut être proposée en association avec l'AZT en monothérapie, ou bien lorsque les conditions obstétricales ou immunologiques sont néfastes (134, 117, 122). En revanche, l'intérêt d'une césarienne est discutable chez les femmes recevant des associations d'antirétroviraux, avec une charge virale indétectable (117, 105). La césarienne en cours de travail ou à membranes rompues ne semble pas apporter de protection par rapport à l'accouchement par voie vaginale (122).

L'option d'une césarienne programmée à 38 semaines d'aménorrhée doit être envisagée dans la stratégie de prévention (122).

## 2) Traitement virucide vaginal

L'efficacité sur la diminution de la transmission virale d'un traitement virucide vaginal prolongé pendant toute la grossesse reste encore à prouver (114). La pratique de «lavage vaginal» fréquent déséquilibre la flore vaginale et peut augmenter la fréquence des MST qui risquent de favoriser la transmission virale du VIH par la réaction inflammatoire locale et les lésions de l'épithélium vaginal qu'elles créent (85).

Une modification du pH (6 à 7,4) fait perdre le pouvoir virulent *in vitro* des particules virales de façon définitive à un pH inférieur à 6. Des produits tels que le mercurobutol (Mercryl®), pH à 6,7, ou le triclocarban (Septivon®), pH à 5,5, sont utilisables après rapport potentiellement contaminant (85).

## 3) Allaitement

L'allaitement maternel est une des voies de transmission du VIH (12). Le virus et ses constituants ont été mis en évidence à la fois dans le colostrum et dans le lait (134). Le risque de transmission lié à l'allaitement serait, en valeur absolue, de l'ordre de 4 % (75). Le risque de transmission du VIH à l'enfant paraît proportionnel à la durée de l'allaitement par la mère (75). Les autres facteurs pouvant influencer la transmission du VIH par l'allaitement maternel sont encore mal connus : fragilisation des barrières muqueuses chez la mère (plaies du mamelon) ou chez l'enfant (candidoses buccales), allaitement mixte, statut virologique ou immunitaire de la mère, prévention médicamenteuse... etc (81, 93, 75). Il a été observé une relation inversement proportionnelle entre le taux d'ADN du VIH dans le lait maternel et le taux de vitamine A. Cela pourrait être une explication à l'augmentation de la transmission mère-enfant chez les femmes déficientes en vitamine A. (81, 134, 93)

Dans les pays développés, il est formellement déconseillé aux femmes infectées par le VIH de nourrir leur enfant au sein (81, 134, 75). Il est recommandé un allaitement artificiel exclusif lorsqu'il n'expose pas l'enfant à un risque vital important (134, 75). Des dons de lait sont organisés en France par les lactariums.

Depuis 1992, les recommandations de l'OMS et de l'UNICEF sont peu modifiées : dans les pays à faible niveau socio-économique, en absence de toutes autres solutions, l'allaitement maternel est préconisé (75). Le risque de mortalité par absence d'allaitement serait plus important que le risque de contamination par le VIH. Toutefois, il n'y aurait pas de bénéfice à prolonger l'allaitement au-delà de six mois. Après, la morbidité entraînée par une

infection à VIH devient supérieure à celle du sevrage (81, 134, 75).

#### 4) Supplémentation nutritionnelle/Autres interventions pour réduire le risque de transmission

En Tanzanie, un rapport a montré l'efficacité d'une supplémentation multivitaminée pour réduire la transmission mère-enfant. Il a été observé une réduction de 40 % de mort fœtale chez les femmes supplémentées par rapport aux femmes non supplémentées, l'effet étant moindre si la supplémentation n'a été qu'en vitamine A (81). Un essai similaire au Malawi rapporta aussi ce bénéfice sur la mort fœtale et aussi sur le poids de naissance et la prématurité, mais il ne montra pas d'effet de la vitamine A sur le risque de transmission du virus (81, 134). Une supplémentation en multivitamines a été associée à une augmentation des cellules CD4, CD8 et CD3 (134). Une supplémentation vitaminique pourrait être un moyen peu onéreux de diminuer le risque de transmission du virus. Elle devrait être conseillée à toute femme enceinte séropositive ou non, de par les bénéfices qu'elle apporte (134).

### C. Recommandations générales du pharmacien

L'infection par le VIH et la gravité du pronostic du SIDA sont à l'origine d'inquiétudes multiples. Le soutien psychologique et le conseil psychosocial font partie du rôle du pharmacien. On doit donner aux séropositifs des conseils pour gérer au mieux leur infection et pour reculer le passage vers le stade SIDA de la maladie (172).

#### 1) Suivre son traitement

Se soigner et prendre ses médicaments est un message d'espoir. L'ensemble des traitements, qu'il s'agisse de ceux qui ralentissent la multiplication des virus ou de ceux qui guérissent ou préviennent les maladies opportunistes, permettent de rallonger la durée de vie (172).

Une bonne observance n'est pas toujours facile, compte tenu de la rigueur des horaires de prises des antirétroviraux, certains patients étant obligés de réorganiser leur rythme de vie. Il faut arriver à créer des automatismes. Pour faciliter au maximum cette observance, le pharmacien doit trouver des solutions pratiques pour répondre aux problèmes de ces personnes. Par exemple, on peut conseiller :

- de mettre les médicaments le plus en évidence possible (table de nuit, cuisine, salle de bain),
- d'avoir un réveil exclusivement utilisé pour la prise des antirétroviraux,
- de préparer ses médicaments pour la semaine dans des boîtes spéciales,
- de prendre un petit pilulier pour le travail ou les sorties pour plus de discrétion,
- pour pallier à tout oubli d'avoir toujours une prise prête dans un sac, la voiture ou le bureau...

Il faut rappeler à ces personnes de consulter leur médecin régulièrement pour évaluer le retentissement de l'infection par le VIH sur le système immunitaire. Ainsi, il sera possible de débiter, au moment optimal, les traitements prophylactiques et antiviraux. La mesure de la charge virale est un examen essentiel. Elle permet le suivi de l'efficacité des traitements antirétroviraux (172).

## 2) Se protéger lors des relations sexuelles

Pour diminuer le risque d'évolution rapide vers le stade SIDA, la personne séropositive doit éviter les réinfections. En effet, la réintroduction fréquente du VIH par voie sexuelle aboutit à l'exacerbation de l'infection. Toute personne contaminée doit éviter d'infecter son/sa partenaire (172).

Le préservatif convenablement utilisé constitue le seul moyen de prévention. La diffusion des préservatifs peut être favorisée à l'officine par leur exposition sur les comptoirs. Il faut proposer des produits conformes aux normes et à des prix accessibles à tous (172).

## 3) Utiliser individuellement des seringues stériles

La réduction des risques passe, pour les toxicomanes, par le respect de certaines règles. Il ne faut jamais prêter, emprunter, ni faire circuler une seringue. Depuis 1987, en France, les seringues sont en vente libre (172).

## 4) Bien se nourrir

L'amaigrissement est fréquent au cours de l'infection par le VIH. Il est dû en partie à la maladie elle-même et/ou aux maladies opportunistes et à certains traitements qui entraînent

des dégoûts, des nausées, et des vomissements provoquant une perte d'appétit. Un désintérêt pour la nourriture peut être aussi d'origine psychologique (isolement, dépression) ou sociale (diminution des ressources, désocialisation). La correction des troubles nutritionnels a une incidence sur la qualité de la vie. Le pharmacien conseillera des produits diététiques hypercaloriques, et hyperprotidiques (172). Dans tous les cas, il est important de réduire les consommations d'alcool et de tabac.

Conseils du pharmacien pour la prise en charge des anomalies métaboliques (80, 143) :

<b>Prise de poids</b>	
Diffuse	Localisée
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Trois repas équilibrés par jour.</li> <li>◆ Pas de collation, pas de boissons énergétiques.</li> <li>◆ Absorber des sucres lents au déjeuner.</li> <li>◆ Réduire l'apport des graisses saturées.</li> <li>◆ Augmenter l'exercice physique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Augmenter l'apport :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- De sucres complexes,</li> <li>- De fibres (légumes, fruits...).</li> </ul> </li> <li>◆ Diminuer l'apport des graisses.</li> <li>◆ Augmenter l'exercice physique.</li> </ul>
<b>Perte de poids</b>	
Diffuse	Localisée
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Trois repas complet par jour.</li> <li>◆ Collations, boissons énergétiques.</li> <li>◆ Compléments nutritionnels.</li> <li>◆ Hormonothérapie.</li> </ul>	Patienter : la stabilisation est fréquente.

**Le pharmacien sera amené à donner beaucoup de conseils hygiéno-diététiques :**

***En pratique pour les patientes séronégatives pour le toxoplasme :***

- manger de la viande très cuite : éviter la viande saignante, le steak tartare, ....
- se laver soigneusement les mains après manipulation de viande crue,
- bien éplucher et rincer à grande eau légumes et fruits consommés crus, sans oublier les herbes aromatiques,...
- éviter le contact avec les chatons, et surtout éviter de toucher tout ce qui a pu être contaminé par leurs excréments,
- ne jardiner qu'avec des gants et se laver les mains après (101).

### ***Pour lutter contre la listériose :***

- éviter de consommer certains aliments crus : poissons fumés, coquillages crus, surimi,..., lait cru et fromage au lait cru, graines germées telles que les graines de soja,...
- bien cuire les aliments d'origine animale,
- éviter de consommer certains produits de charcuterie cuite (rillettes, pâtés, foie gras, produits en gelée...), et pour les charcuteries type jambon, préférer les produits préemballés,
- enlever la croûte des fromages,
- laver soigneusement les légumes crus et les herbes aromatiques.

### ***Pour éviter des contaminations d'un aliment à l'autre :***

- conserver les aliments crus séparément des aliments cuits ou prêts à consommer,
- après manipulation d'aliments crus, se laver les mains et nettoyer les ustensiles de cuisine utilisés.

### ***Respecter les règles habituelles d'hygiène :***

- réchauffer soigneusement les restes alimentaires et les plats cuisinés et les consommer immédiatement,
- nettoyer deux fois par mois son réfrigérateur, le désinfecter ensuite avec de l'eau javellisée, puis rincer,
- se laver les mains le plus souvent possible.

## **5) L'attitude du pharmacien**

La qualité d'écoute du pharmacien est importante, surtout lors de la première rencontre avec un patient qui avait pris l'habitude du cadre confiné de la pharmacie hospitalière. Certaines règles sont à respecter : ne pas juger et rester ouvert, ne pas construire un mur ou un rôle, ne pas prendre la responsabilité du problème de l'autre et ne pas interpréter. Il faut savoir écouter, garder le contact visuel, et avoir une mimique naturelle et des attitudes d'encouragement. Il faut veiller à soutenir moralement et affectueusement les personnes atteintes et leur entourage. Les proches doivent être bien informés sur la maladie pour ne pas avoir de craintes irraisonnées ou de conduites d'évitement envers la personne infectée par le VIH (172).

On attend de la part des pharmaciens de ville un bon accueil, et plus de confidentialité, de discrétion et d'anonymat. Le pharmacien ne doit pas hésiter à donner des détails sur le traitement et des conseils sur les modalités de prise et de conservation des médicaments. Il peut s'aider pour cela d'un journalier (fig 11).



Figure 11 :

**JOURNALIER**

(à mettre au point avec votre médecin et votre pharmacien, en fonction de votre mode de vie et des impératifs médicamenteux)

Heures	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Moments des repas																								
<b>Médicaments antirétroviraux</b>																								
Retrovir®																								
Videx®																								
Hivid®																								
Zerit®																								
Epivir®																								
Norvir®																								
Crixivan®																								
Invirase®																								
<b>Médicaments associés pour les infections opportunistes</b>																								
<b>Autres médicaments</b>																								

En tant que professionnel de santé, le pharmacien doit déclarer tout effet indésirable survenu après la prise de médicament au centre régional de pharmacovigilance.

## 6) La vie quotidienne

Lorsque des personnes vivent au domicile de la personne atteinte du SIDA, il n'y a aucun risque à utiliser quotidiennement ustensiles de cuisines, couverts ou assiettes. L'eau chaude et les détergents sont suffisants pour détruire le virus sur la vaisselle ou sur le linge. On peut partager, sans crainte ni appréhension, le téléphone, les installations sanitaires, les vêtements... En revanche, les règles d'hygiène communes à tous doivent être respectées. Il ne faut pas se prêter les rasoirs, les brosses à dents ou le thermomètre par exemple. Pour manipuler les urines, les selles ou des objets souillés par du sang ou des sécrétions, il est recommandé d'utiliser des gants (172).

**CONCLUSION**

**GENERALE**

Les progrès thérapeutiques ont renforcé le désir d'enfant des femmes infectées par le VIH. Sous traitement antirétroviral, le risque de transmission de la mère à l'enfant est d'environ 5 %. Des symptômes pouvant faire évoquer une toxicité mitochondriale ont été identifiés chez les enfants exposés *in utero* aux antirétroviraux. Ainsi, la prescription d'antirétroviraux durant la grossesse apparaît particulièrement difficile.

La prise en charge de la femme enceinte infectée par le VIH nécessite une collaboration étroite entre l'infectiologue, l'obstétricien, le pédiatre et la femme elle-même.

La plupart des cas de transmission surviennent en fin de grossesse et autour de la naissance.

Il est recommandé :

- d'informer les femmes du bénéfice du traitement et du risque de toxicité pour l'enfant des antirétroviraux administrés pendant la grossesse,
- de débiter la prophylaxie antirétrovirale au troisième trimestre, de la poursuivre au moment de l'accouchement puis chez le nouveau-né pendant six semaines. L'AZT est le traitement prophylactique de référence. L'option d'une césarienne programmée à 38 semaines d'aménorrhée doit être envisagée dans la stratégie de prévention,
- de débiter un traitement par multithérapie si l'état immunologique de la femme le nécessite,
- de poursuivre les traitements des femmes traitées par multithérapies avant ou en début de grossesse, malgré les incertitudes actuelles.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AGUT H., CALVEZ V., GAUTHERET-DEJEAN A.  
*Virologie médicale et infection VIH.*  
In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001.* Paris. Doin éditeurs.  
2000 : 11-20. (ISBN : 2-7040-1071-4)
  
2. AGUT H., CALVEZ V., GAUTHERET-DEJEAN A.  
*Virologie médicale et infection VIH.*  
In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *SIDA édition 1998.* Paris. Doin éditeurs.  
1998 : 11-20. (ISBN : 2-7040-0880-9)
  
3. ALIMENTI A., LUZURIAGA K., STECHENBERG B.  
*Quantitation of human immunodeficiency virus in vertically infected infants and children.*  
J Pediatr 1991 ; 119 : 225-9.
  
4. ALVAREZ M., BERNEDE M., BERTHOLON D.-R., et al.  
*Aides. Vivre avec le SIDA.*  
Editions Ramsay. Bouguenais, France. 1999 : 188 p. (ISBN : 2-84114-450-X)
  
5. ANONYME  
*Antirétroviraux : résistance et stratégies thérapeutiques.*  
Actu Pharm 1997 ; 352 : 64-7.
  
6. ANONYME  
*Antirétroviraux en officine de ville - Mesure de la charge virale HIV remboursable par la sécurité sociale.*  
Rev Prescr 1997 ; 179 : 823.
  
7. ANONYME  
*Infection par le VIH. Eléments pour la prise en charge des patients.*  
Rev Prescr 1999 ; suppl HIV, 201 : 944-5.
  
8. ANONYME  
*Le point sur l'épidémie de SIDA. Décembre 2001.*

In : ONUSIDA / OMS – 2001. Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA). Genève, Organisation mondiale de la santé (OMS). 2001 : 31 p. (ISBN : 92-9173-133-1)

9. ANONYME

*Les stratégies antivirales contre le HIV chez l'adulte en 1995.*

Rev Prescr 1995 ; 147 : 42-5.

10. ANONYME

*Surveillance des enfants nés de mères traitées par antirétroviraux pendant la grossesse : difficultés pour la constitution du registre.*

Nouv Pharm 2000 ; 193 : 13.

11. ANONYME

*Le traitement prophylactique après exposition au VIH.*

Actu Pharm 1998 ; 367 : 29-30.

12. ANONYME

*Transmission du virus HIV de la mère à l'enfant.*

Rev Prescr 1996 ; 165 : 637.

13. AURAY G., CHARPIAT B.

*Sida et polythérapie : une opportunité pour les pharmaciens.*

Rev Prescr 1997 ; 170 : 46.

14. BALLEREAU F., SCHRIVE I., ROUSSEAU F., et al.

*Pharmaciens d'officine et médicaments du SIDA.*

Actu Pharm 1995 ; 337 : 45-6.

15. BARRE-SINOUSSE F.

*Virologie fondamentale de l'infection VIH.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001*. Paris. Doin éditeurs. 2000 : 3-10. (ISBN : 2-7040-1071-4)

16. BARRE-SINOUSSE F.

*Virologie fondamentale de l'infection VIH.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *SIDA édition 1998*. Paris. Doin éditeurs.  
1998 : 3-10. (ISBN : 2-7040-0880-9)

17. BAZY-MALAUURIE C., GIRARD J.-F.

*AZT. Circulaire DH/DGS n°42 du octobre 1995 relative au repérage des enfants dont la mère a reçu de la zidovudine pendant la grossesse.*

Pharm hospit 1995 ; 30, 123 : 35-7.

18. BELL S. J., BISTRIAN B. R., CONNOLLY C. A. , et al.

*Body composition changes in patients with human immunodeficiency virus infection.*

Nutrition 1997 ; 13 : 629-32.

19. BELLOUL L.

*VIH : dernières recommandations.*

Actu Pharm 1999 ; 380 : 10.

20. BLANCHE S.

*Epidémiologie européenne.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant*. Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1998 : 1-16. (ISBN : 2-257-15557-2)

21. BLANCHE S.

*Infection VIH chez la femme et l'enfant.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *SIDA édition 1998*. Paris. Doin éditeurs.  
1998 : 275-86. (ISBN : 2-7040-0880-9)

22. BLANCHE S.

*Infection VIH chez l'enfant.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001*. Paris. Doin éditeurs.  
2000 : 287-99. (ISBN : 2-7040-1071-4)

23. BLANCHE S.

*Profil évolutif et suivi de la maladie.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant*. Paris. Flammarion Médecine-

Sciences. 1998 : 77-87. (ISBN : 2-257-15557-2)

24. BLANCHE S.

*Suivi du nouveau-né.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1998 : 65-7. (ISBN : 2-257-15557-2)

25. BLANCHE S.

*Traitement antirétroviral.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1998 : 199-219. (ISBN : 2-257-15557-2)

26. BLANCHE S.

*Traitement de l'enfant infecté et prévention de la transmission mère-enfant.*

Lettre de l'infectiologue 1999 ; supp.3, 3 : 27-9.

27. BLANCHE S.

*Vaccinations.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1998 : 247-51. (ISBN : 2-257-15557-2)

28. BLANCHE S., MAYAUX M.-J., GRISCELLI C.

*Transmission mère-enfant du virus HIV-1.*

In : Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris. Flammarion Médecine-sciences, 1995 : 125-9.

29. BLANCHE S., ROUZIOUX C., MANDELBROT L., et al.

*Zidovudine-lamivudine for prevention of mother to child HIV-1 transmission.*

6<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, 1999 Jan 31 – Feb 4, Chicago, United States.

30. BLANCHE S., TARDIEU M., RUSTIN P., et al.

*Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues.*

Lancet 1999 ; 354 : 1084-9.

31. BOCKET L.

*Limites au succès thérapeutique et conséquence : pourquoi des échecs ?*

Lettre de l'infectiologue 1998 ; 4 : 157-62.

32. BRAVO R., GUTIERREZ M., SORIANO V., et al.

*Lack of evidence for viral clearance in children born to HIV-infected mothers.*

AIDS 1996 ; 10 : 1744-5.

33. BREMER J., LEW J., COOPER E., et al.

*Diagnosis of infection with human immunodeficiency virus type 1 by a DNA polymerase chain reaction assay among infants enrolled in the women and infant's transmission study.*

J Pediatr 1996 ; 129 : 198-207.

34. BRINKMAN K., HOFSTEDE H.J.M., BURGER D. et al.

*Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors : mitochondrial toxicity as common pathway.*

AIDS 1998 ; 12 : 1735-1744.

35. BRUN-VEZINET F., DESCAMPS D.

*Résistance aux antirétroviraux.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001*. Paris. Doin éditeurs. 2000 : 337-49. (ISBN : 2-7040-1071-4)

36. BRUN-VEZINET F., ROUZIOUX C., CALVEZ V., et al.

*Suivi virologique.*

In : DELFRAISSY J.-F., Secrétariat d'état à la santé et à l'action sociale. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999*. Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1999 : 31-50. (ISBN : 2-257-13199-1)

37. BURGARD M., MAYAUX MJ., BLANCHE S., et al.

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

N Eng J Med 1992 ; 327 : 1192-7.

38. CARBONNEL F., MASLO C., BEAUGERIE L., et al.



*Effect of indinavir on HIV-related wasting.*

Aids 1998 ; 12 : 1777-84.

39. CARR A., MILLER J., LAW M., COOPER D.A.

*A syndrome of lipodystrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome.*

AIDS 2000 ; 14 : 25-32.

40. CARR A., SAMARAS K., THORISDOTTIR A. et al.

*Diagnostic prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia, and diabetes mellitus : a cohort study.*

Lancet 1999 ; 353 : 2093-99.

41. CHAIX M.L., BURGARD M., ROUZIOUX C.

*Mécanismes virologiques.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1998 : 43-52. (ISBN : 2-257-15557-2)

42. CLEMETSON D., MOSS G., WILLERFORD D., et al.

*Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. Prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya.*

JAMA 1993 ; 269 : 2860-4.

43. CODACCIONI X.

*Infection à VIH : mère-enfant.*

Lettre de l'infectiologue 1998 ; 5 : 236.

44. CONNOR E.M., SPERLING R.S., GELBER R., et al.

*Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment.*

N Eng J Med 1994 ; 331 : 1173-80.

45. COUTURIER E., BROSSARD Y., DE BENOIST A.-C.

*Prévalence de l'infection VIH chez les femmes enceintes de la région parisienne. Une enquête anonyme non corrélée : prévagest 1991-1993-1995-1997.*

B.E.H. 1998 ; 18 : 14-6.

46. COUTURIER E., SIX C., DE BENOIST A.-C., et al.

*Pratiques de dépistage VIH des médecins de la région parisienne prenant en charge des femmes enceintes.*

B.E.H. 1999 ; 31 : 62-4.

47. DABIS F., MEDA N.

*Epidémiologie en Afrique et dans le reste du monde.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant*. Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1998 : 17-24. (ISBN : 2-257-15557-2)

48. DABIS F., MSELLATI P., MEDA N., et al.

*6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial.*

Lancet 1999 ; 353 : 786-92.

49. DARIOSECQ J.-M., GIRARD P.-M.

*Intéactions médicamenteuses.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001*. Paris. Doin éditeurs. 2000 : 403-18. (ISBN : 2-7040-1071-4)

50. DARIOSECQ J.-M., GIRARD P.-M.

*Intéactions médicamenteuses.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *SIDA édition 1998*. Paris. Doin éditeurs. 1998 : 363-83. (ISBN : 2-7040-0880-9)

51. DELEMARE C., BURGARD M., MAYAUX M.J., et al.

*HIV-1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates.*

J of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 1997 ; 15 : 121-5.

52. DELFRAISSY J.-F.

*Infection VIH et grossesse.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001*. Paris. Doin éditeurs.

2000 : 275-86. (ISBN : 2-7040-1071-4)

53. DELFRAISSY J.-F.

*Prévention par antirétroviraux.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1998 : 53-63. (ISBN : 2-257-15557-2)

54. DELFRAISSY J.-F., Secrétariat d'état à la santé et à l'action sociale.

*Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999.*

Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1999 : 231p. (ISBN : 2-257-13199-1)

55. DELFRAISSY J.-F.

*Stratégie d'utilisation des antirétroviraux par le VIH.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001.* Paris. Doin éditeurs. 2000 : 373-80. (ISBN : 2-7040-1071-4)

56. DELFRAISSY J.-F.

*Traitements préventifs de la transmission materno-fœtale du VIH.*

Viral 1999 ; 19 : 18-26.

57. DELFRAISSY J.-F., GOUJARD C.

*Transmission périnatale du VIH. Mécanismes et traitements préventifs.*

Ann Pediatr 1996 ; 43 : 19-30.

58. DENIS F.

*Généralités sur les rétrovirus.*

In : DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.* Paris. Editions John Libbey Eurotext. 1999 : 147-51. (ISBN : 2-7420-0195-6)

59. DENIS F., COGNE M., BELEC L.

*Femme enceinte et défense immunitaire antivirale.*

In : DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.* Paris. Editions John Libbey Eurotext. 1999 : 24-56. (ISBN : 2-7420-0195-6)

60. DE ROSSI A., OMETTO L., MASIERO S., et al.

*Viral phenotype in mother-to-child HIV-1 transmission and disease progression of vertically acquired HIV-1 infection.*

Acta Paediatr 1997 ; 421 : 22-8.

61. DIELEMAN J.P., GYSSENS I.C., VAB DER ENDE M.E. et al

Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients.  
AIDS 1999 ; 13 : 473-78.

62. DICKOVER R., GARRATTY E., HERMAN S., et al.

*Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission.*  
JAMA 1996 ; 275 : 599-605.

63. DUBE M.P., SATTTLER F.R.

*Complications métaboliques des traitements antirétroviraux.*  
Aids Clinical Care 1998 ; 10, 6 : 47-50.

64. DUNN DT., BRANDT CD., KRIVINE A., et al.

*The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission.*  
AIDS 1995 ; 9 : 7-11.

65. ELIASZEWICZ M.

*Effets secondaires des traitements.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001*. Paris. Doin éditeurs.  
2000 : 381-8. (ISBN : 2-7040-1071-4)

66. ELIASZEWICZ M.

*Effets secondaires des traitements.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *SIDA édition 1998*. Paris. Doin éditeurs.  
1998 : 355-61. (ISBN : 2-7040-0880-9)

67. FAYE A.

*Infection par le VIH-2.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant*. Paris. Flammarion Médecine-  
Sciences. 1998 : 193-7. (ISBN : 2-257-15557-2)

68. FAYE A., BLANCHE S., COURPOTIN C., et al.

*Infection par le VIH chez l'enfant : diagnostic et stratégies d'utilisation des antirétroviraux.*

In : DELFRAISSY J.-F., Secrétariat d'état à la santé et à l'action sociale. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1999 : 161-75. (ISBN : 2-257-13199-1)

69. FEAR W., KESSON A., NAIF H., et al.

*Differential tropism and chemokine receptor expression of human immunodeficiency virus type 1 in neonatal monocytes, monocyte-derived macrophages, and placental macrophages.*

J of Virology 1998 ; 72 : 1334-44.

70. FÉRIAL M.-L.

*Aspects législatifs nationaux sur la prévention et le dépistage des infections virales lors de la grossesse.*

In : DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.* Paris. Editions John Libbey Eurotext. 1999 : 459-61. (ISBN : 2-7420-0195-6)

71. FLEURY H.J.A.

*La mesure de la charge virale au cours de l'infection par le VIH-1. Intérêts pratiques.*

Lettre de l'infectiologue 1998 ; 3 : 108-14.

72. FONQUERNIE L., GIRARD P.M.

*Classification, définitions et facteurs prévisionnels de l'évolution de l'infection VIH-1 chez l'adulte.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001.* Paris. Doin éditeurs. 2000 : 35-48. (ISBN : 2-7040-1071-4)

73. FONTANA M., ZUIN G., PLEBANI A., et al.

*Body composition in HIV-infected children : relations with disease progression and survival.*

Am J Clin Nutr 1999 ; 69 : 1282-6.

74. FONTENAY F.

*Bon usage des antirétroviraux pendant la grossesse. Concilier traitement préventif pour l'enfant et traitement de la mère.*

Rev Prescr 1998 ; 189 : 769-75.

75. FONTENAY F., SCLAFER J.

*Prévention de la transmission mère-enfant du HIV.*

Rev Prescr 1999 ; suppl HIV, 201 : 909-16.

76. FONTENAY F.

*Prise en charge de l'infection par le HIV chez l'adulte. Stratégie de mise en œuvre du traitement antirétrovirale.*

Rev Prescr 1999 ; suppl HIV, 201 : 882-93.

77. FONTENAY F.

*Prise en charge des infections opportunistes chez l'adulte.*

Rev Prescr 1999 ; suppl HIV, 20 : 917-24.

78. GARRAFO R.

*Modifications de la pharmacocinétique des médicaments chez le patient infecté par le VIH.*

Lettre de l'infectiologue 1997 ; hors série : 15-9.

79. GATTI R.

*The relationship between ritonavir plasma levels and side effects : implication for therapeutic drug monitoring.*

AIDS 1999 ; 13 : 2083-89.

80. GAUDY C.

*Un nouvel effet indésirable pour les antirétroviraux.*

Actu Pharm 1999 ; 380 : 70-1.

81. GIBB D.M., TESS B.H.

*Intervention to reduce mother-to-child transmission of HIV infection: new developments and current controversies.*

AIDS 1999 ; suppl A, 13 : S93-102.

82. GIRARD P.-M.

*Classifications, définitions et facteurs prévisionnels de l'évolution de l'infection par le VIH-1*

*chez l'adulte.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *SIDA édition 1998*. Paris. Doin éditeurs.  
1998 : 35-45. (ISBN : 2-7040-0880-9)

83. GOEDERT J., DULIEGE A., AMOS C., et al.

*High risk of HIV-1 infection for first-born twins.*

Lancet 1991 ; 338 : 1471-5.

84. GREBEAUX C., ARVIEUX C.

*Antirétroviraux et grossesse : état des connaissances en 1999.*

Bulletin d'Information du Médicament et de Pharmacovigilance 1999 ; 86. (ISSN : 1169-8772)

85. GRESENGUET G., KREISS J., CHAPKO M., et al.

*HIV infection and vaginal douching in Central Africa.*

AIDS 1997 ; 11 : 101-6.

86. GRINSPOON S., CORCORAN C., MILLER K., et al.

*Determinants of increased energy expenditure in HIV-infected women.*

Am J Clin Nutr 1998 ; 68 : 720-5.

87. HADIGAN C., MILLER K., CORCORAN C., et al.

*Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women.*

J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 1932-7.

88. HEARD I.

*Prévention de la transmission materno-fœtale du VIH par des traitements courts.*

Transcriptase, VIH et virus des hépatites 1999 ; 76 : 6-9.

89. HENRION R.

*Désir de grossesse et VIH.*

Lettre de la F.N.C.L.S. 1997 ; 3 : 1-2.

90. HENRION R.

*Risque de contamination de l'enfant par le VIH et gestes obstétricaux.*

rapport au nom de la commission VII (Maladies sexuellement transmissibles et sida)

Bull Acad Natle Med 1999 ; 183, 4 : 829-34.

91. HOEN B.

*Primo-infection par le VIH.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *SIDA édition 1998*. Paris. Doin éditeurs. 1998 : 67-71. (ISBN : 2-7040-0880-9)

92. HOEN B., RAFFI F., BOURDILLON F., et al.

*Traitement antirétroviral.*

In : DELFRAISSY J.-F., Secrétariat d'état à la santé et à l'action sociale. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999*. Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1999 : 51-84. (ISBN : 2-257-13199-1)

93. HOUYEZ F.

*Dernières données sur l'infection à VIH chez l'enfant.*

Journal du SIDA 2000 ; 122 : 5-6.

94. HURAUX J.M., FILLET A.M., CALVEZ V., et al.

*Infections virales materno-foetales : traitement préventif de la transmission maternofoetale durant la grossesse, à l'accouchement et après la naissance.*

Arch Pédiatr 1999 ; suppl 2, 6 : 411-3.

95. I.B.

*Transmission du virus VIH de la mère à l'enfant.*

Rev Prescr 1996 ; 165 : 637.

96. INGRAND D.

*Antiviraux et grossesse.*

In : DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*. Paris. Editions John Libbey Eurotext. 1999 : 452-8. (ISBN : 2-7420-0195-6)

97. JACOMET C.

*Actualités VIH. Transmission mère-enfant.*



Décryptages, actualités VIH, DuPont Pharma 1999 ; 4 : 7-9.

98. JACQUEMARD F., MIRLESSE V., DAFFOS F.

*Moyens de défense du fœtus et du nouveau-né face aux virus.*

In : DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.* Paris. Editions John Libbey Eurotext. 1999 : 59-75. (ISBN : 2-7420-0195-6)

99. JANIER M.

*Guide pratique du SIDA. Deuxième édition.*

Editions médicales spécialisées, MMI éditions. Paris. 1999 : 132 p. (ISBN : 2-901227-41-4)

100. JANSSON M., ORLANDI P., SCARLATTI G., et al.

*Role of immunity in maternal-infant HIV-1 transmission.*

Acta paediatr 1997 ; 421 : 39-45.

101. JOLY V., CERTAIN A.

*Prophylaxies des infections opportunistes.*

CESSPF. Fiche Technique nov 1997, 4p.

102. KATLAMA C., PIALOUX G., GIRARD P.-M.

*Thérapeutique antirétrovirale.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *SIDA édition 1998.* Paris. Doin éditeurs. 1998 : 287-311. (ISBN : 2-7040-0880-9)

103. KATLAMA C., PIALOUX G., GIRARD P.-M.

*Traitements antirétroviraux.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001.* Paris. Doin éditeurs. 2000 : 301-28. (ISBN : 2-7040-1071-4)

104. KIND C., RUDIN C., SIEGRIST C.A., et al.

*Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis.*

AIDS 1998 ; 12 : 205-10.

105. KIND C., RUDIN C., SIEGRIST C.A., et al.

*Transmission mère-enfant du VIH: les effets protecteurs de la césarienne et de la zidovudine s'ajoutent.*

Décryptages, actualités VIH, DuPont Pharma 1999 ; 4 : 2-3.

106. LAMOTTE C., PEYTAVIN G., FARINOTTI R.

*Dosages pharmacologiques dans le suivi thérapeutique des inhibiteurs de protéase et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001*. Paris. Doin éditeurs. 2000 : 389-401. (ISBN : 2-7040-1071-4)

107. LANDMAN R., GIRARD P.-M.

*Prévention primaire et secondaire des complications infectieuses du SIDA.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001*. Paris. Doin éditeurs. 2000 : 419-36. (ISBN : 2-7040-1071-4)

108. LINARD F., JACQUEMIN T.

*Aspects psychiatriques.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001*. Paris. Doin éditeurs. 2000 : 267-74. (ISBN : 2-7040-1071-4)

109. LORENZI P.

*VIH, grossesse et traitements antirétroviraux.*

M&H rev 1999 ; 57 : 990-3.

110. LORENZI P., MASSEREI V., LAUBEREAU B., et al.

*Safety of combined antiretroviral therapies with or without protease inhibitors in pregnant HIV-infected women and their offspring.*

12<sup>th</sup> World Aids Conference, 1998 Jun 29 – Jul 2, Geneva, Switzerland.

111. LOT F., LAPORTE A.

*Epidémiologie : situation actuelle et tendances.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *SIDA édition 1998*. Paris. Doin éditeurs. 1998 : 47-55. (ISBN : 2-7040-0880-9)

112. LRP

*Troubles neurologiques après zidovudine plus lamivudine pendant la grossesse ?*

Rev Prescr 1999 ; 193 : 205.

113. MADGE S., KINLOCH-DE-LOES S., MERCEY D. et al.

*Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors.*

AIDS 1999 ; 13 : 735-737.

114. MANDELBROT L

*Facteurs obstétricaux.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1998 : 33-41. (ISBN : 2-257-15557-2)

115. MANDELBROT L.

*Femme enceinte séropositive et AZT.*

Actu Pharm 1995 ; 327 : 30-1.

116. MANDELBROT L.

*Infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Grossesse et VIH.*

Rev du Praticien 1999 ; 49 : 1757-62.

117. MANDELBROT L.

*Projet de grossesse chez les femmes infectées par le VIH.*

Lettre de l'infectiologue 1999 ; 5 : 200-4.

118. MANDELBROT L., LE CHENADEC J., BEREBI A., et al.

*Perinatal HIV-1 transmission. Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the french perinatal cohort.*

JAMA 1998 ; 280 : 55-60.

119. MARSEILLE E., KAHN J.G., MMIRO F., et al.

*Cost effectiveness of single-dose nevirapine regimen for mothers and babies to decrease vertical HIV-1 transmission in sub-Saharan Africa.*

Lancet 1999 ; 354 : 803-9.

120. MATHERON S.

*Infection par le VIH-2.*

In : DELFRAISSY J.-F., Secrétariat d'état à la santé et à l'action sociale. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1999 : 221-2. (ISBN : 2-257-13199-1)

121. MATHERON S., BLANCHE S., COURPOTIN C., et al.

*La grossesse chez la femme infectée par le VIH.*

In : DELFRAISSY J.-F., Secrétariat d'état à la santé et à l'action sociale. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1999 : 143-60. (ISBN : 2-257-13199-1)

122. MATHERON S., COULAUD J.-P., VACHON F., et al.

*Infection et grossesse - Epidémiologie - Approches thérapeutiques.*

41<sup>ème</sup> journée de l'hôpital Claude-Bernard. Paris. 1998 : 45-55.

123. MATTERN C., MURRAY K., JENSEN A., et al.

*Localization of HIV core antigen in term human placentas.*

Pediatrics 1992 ; 89 : 207-9.

124. MAYAUX M.J.

*Taux de transmission et facteurs de risque.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1998 : 25-31. (ISBN : 2-257-15557-2)

125. MEAU V., LACHASSINNE E., VIAL-COURMONT M.

*Prévention de la transmission mère-enfant du VIH-1.*

Ped 1998 ; 1 : 501-8.

126. MELCHIOR J.-C.

*La dénutrition au cours du SIDA : physiopathologie, évaluation et perspectives thérapeutiques.*

Lettre de l'infectiologue 1996 ; 16 : 510-7.

127. MELCHIOR J.-C., DE TRUCHIS P.

*Aspects nutritionnels de l'infection VIH : de la dénutrition aux syndromes lipodystrophiques.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *VIH édition 2001*. Paris. Doin éditeurs.  
2000 : 253-65. (ISBN : 2-7040-1071-4)

128. MERRY C., BARRY M.G. et al.

*Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with ritonavir in HIV-infected patients.*

AIDS 1997 ; 11 : 29-33.

129. MIALHES P.

*Quarantième journée de l'hôpital Claude-Bernard : actualité des traitements antirétroviraux.*

Lettre de l'infectiologue 1998 ; 5 : 233-4.

130. MIGNOT G.

*Inhibiteurs de la protéase du HIV. Eléments pour choisir.*

Rev Prescr 1998 ; 190 : 843-56.

131. MIGNOT G.

*Intéactions avec les antirétroviraux. Des règles simples pour les éviter.*

Rev Prescr 1999 ; suppl. 201 : 901-8.

132. MINKOFF H.M., AUGENBRAUN M.

*Antiretroviral therapy for pregnant women.*

Am J Obstet Gynecol 1997 ; 176 (2) : 478-489.

133. MISRAHI M., TEGLAS J.-P., N'GO N., et al.

*CCR5 chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children.*

JAMA 1998 ; 279 : 277-80.

134. MOFENSON L.M., FOWLER M.G.

*Interruption of materno-foetal transmission.*

AIDS 1999 ; suppl A, 13 : S205-14.

135. MONPOUX F., BONGAIN A., BERARD E., et al.

*Antirétroviraux et prophylaxie de la transmission maternofoetale du VIH-1. Stratégies*

actuelles et futures.

Arch Pédiatr 1999 ; 6 : 556-65.

136. MOORE K.H.P., CULVERHOUSE E., O'MARA M., et al.

*Oral administration of zidovudine with lamivudine to HIV-1 infected women, prepartum / during labor / postpartum, and their offspring : pharmacokinetic results.*

37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1997 sept 28- oct 1, Toronto, Ontario, Canada.

137. MORIS A., ZORRILLA C., VAJARANANT M., et al.

*A review of protease inhibitors use in 89 pregnancies.*

6<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, 1999 jan 31-feb 4, Chicago, United States.

138. MOUTOU L.

*La résistance aux antirétroviraux.*

Lettre de l'infectiologue 1998 ; 5 : 214-8.

139. NOIRY J.-P.

*L'infection à HIV à un stade très précoce.*

Rev Prescr 1996 ; 166 : 701-8.

140. OWENS DK., HOLODNIY M., MAC DONALD TW., et al.

*A meta-analytic evaluation of the polymerase chain reaction for the diagnosis of HIV infection in infants.*

JAMA 1996 ; 275 : 1342-8.

141. PAXTON A., LEDERMAN S.-A., HEYMSFIELD S. B., et al.

*Anthropometric equations for studying body fat in pregnant women.*

Am J Clin Nutr 1998 ; 67 : 104-10.

142. PAWLOTSKY J.-M., ZORN J.-R.

*Virus et assistance médicale à la procréation.*

In : DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.* Paris. Editions John Libbey Eurotext. 1999 : 436-45. (ISBN : 2-7420-0195-6)

143. PERNET G., L'HENAFF M., PRESTEL T.  
*Problème de graisse (lipodystrophies) : où en est la recherche ?*  
Remaides 1999 ; 32 : 12-3.
144. PEYTAVIN G., TABURET A.-M.  
*Dosage plasmatique des antirétroviraux : intérêts et limites.*  
In : DELFRAISSY J.-F., Secrétariat d'état à la santé et à l'action sociale. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1999 : 111-26. (ISBN : 2-257-13199-1)
145. PITT J., COTTON D.  
*Traiter la femme enceinte séropositive et son enfant.*  
Aids Clinical Care 1997 ; 9,12 : 127-33.
146. B. POZZETTO  
*Infections nosocomiales virales chez le nouveau-né.*  
In : DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.* Paris. Editions John Libbey Eurotext. 1999 : 409-421. (ISBN : 2-7420-0195-6)
147. PRESTEL T.  
*Quels traitements pour les femmes enceintes séropositives ?*  
Remaides 1998 ; 28 : 6-7.
148. QUINSON A.M., RAVAIJX I., CHADAPAUD S., et al.  
*Bithérapie with reverse transcriptase inhibitor during pregnancy in HIV infected women.*  
6<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and Treatment on HIV Infection, 1997 oct 11-15, Hamburg, Germany.
149. RATSIMBAZAFY V., BROSSY F., JAVERLIAT M., et al.  
*SIDA une prescription qui nécessite un plan de prises.*  
Actu Pharm 1997 ; 352 : 24-5.
150. RATSIMBAZAFY V., MERIE-LIDOUREN G.M., ROUX P.A., et al.  
*La dispensation des médicaments du SIDA.*

Actu Pharm 1999 ; 371 : 15-7.

151. RENON-CARRON F., JAVERLIAT M.

*Bonnes pratiques d'utilisation des antirétroviraux.*

Actu Pharm 1999 ; 373 : 16-20.

152. RESEAU NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE

*Surveillance du SIDA en France. Situation au 31 décembre 1997.*

B.E.H. 1998 ; 9 : 4-10.

153. RESEAU NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE

*Surveillance du SIDA en France. Situation au juin 1998.*

B.E.H. 1998 ; 37 : 25-31.

154. RICH K.C., JANDA W., KALISH L.A., et al.

*Immune complex-dissociated p24 antigen in congenital or perinatal HIV infection : role in the diagnosis and assessment of risk of infection in infants.*

J of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 1997 ; 15 : 198-203.

155. ROQUIER-CHARLES D.

*Dossier : SIDA et antirétroviraux.*

Actu Pharm 1997 ; 350 : 32-40.

156. ROUZIUX C.

*Le diagnostic de l'infection par VIH chez l'enfant.*

Ann Pediatr 1996 ; 43 : 18-8.

157. ROUZIUX C., BURGARD M.

*Diagnostic de l'infection chez le nouveau-né et l'enfant.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1998 : 69-76. (ISBN : 2-257-15557-2)

158. ROUZIUX C., COSTAGLIOLA D., BURGARD M., et al.

*Timing of mother-to-child HIV-1 transmission depends on maternal status.*

AIDS 1993 ; 7 : 49-52.



159. ROUZIOUX C., MANDELBROT L.  
*Virus HIV.*  
In : DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.* Paris. Editions John Libbey Eurotext. 1999 : 165-183. (ISBN : 2-7420-0195-6)
160. ROZENBAUM W., COSTAGLIOLA D., KIRSTETTER M., et al.  
*Anomalies métaboliques et traitements anti-rétroviraux.*  
In : DELFRAISSY J.-F., Secrétariat d'état à la santé et à l'action sociale. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1999 : 99-109. (ISBN : 2-257-13199-1)
161. SAINT-MARC T., PARTISANI M., POIZOT-MARTIN I., et al.  
*A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy.*  
Aids 1999 ; 13 : 1659-67.
162. SCARLATTI G.  
*Paediatric HIV infection.*  
Lancet 1996 ; 348 : 863-8.
163. SCHENCKERY J.  
*Surveiller les interactions avec les médicaments antirétroviraux.*  
Moniteur des Pharm 1998 ; 2268 : 18-20.
164. SCHLOENK A., BEISENHERZ A., KREMER G., et al.  
*Bioelectrical impedance analysis in HIV-infected patients treated with triple antiretroviral treatment.*  
Am J Clin Nutr 1999 ; 70 : 867-73.
165. SCLAFER J.  
*Prévention de la transmission de la mère-enfant du HIV. Des progrès et des inquiétudes.*  
Rev Prescr 1999 ; suppl. 201 : 909-16.
166. SEMBA R.-D.

*Overview of the potential role of vitamin A in mother-to-child transmission of HIV-1.*

Acta Paediatr 1997 ; 421 : 107-12.

167. SHAFFER N., CHUACHOOWONG R., MOCK P.A., et al.

*Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised trial.*

Lancet 1999 ; 353 : 773-80.

168. SHEARER W., QUINN T., LARUSSA P., et al.

*Viral load and disease progression in infants with human immunodeficiency virus type 1.*

N Eng J Med 1997 ; 336 : 1337-42.

169. SIMONPOLI A.-M.

*Toxicomanies et VIH.*

In : GIRARD P.M., KATLAMA CH., PIALOUX G. *SIDA édition 1998*. Paris. Doin éditeurs.

1998 : 431-40. (ISBN : 2-7040-0880-9)

170. SONIGO P.

*Physiopathologie, avancées récentes.*

In : BLANCHE S. *L'infection du VIH de la mère à l'enfant*. Paris. Flammarion Médecine-

Sciences. 1998 : 89-96. (ISBN : 2-257-15557-2)

171. SPERLING R.S., SHAPIRO D.E., COOMBS R.W., et al.

*Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of HIV-1 from mother to infant.*

N Eng J of Med 1996 ; 335 : 1621-9.

172. STORA D.

*Le soutien des malades VIH+.*

Actu Pharm 1997 ; 351 : 35-7.

173. THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY.

*Vertical transmission of HIV-1 : maternal immune status and obstetric factors.*

AIDS 1996 ; 10 : 1675-81.

174. THOMAS P., WEEDON J., KRASINSKI K., et al.  
*Maternal predictors of perinatal HIV transmission.*  
Pediatr Infect Dis J 1994 ; 13 : 489-95.
175. U. S. DEPARTEMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
*Public Health Services Task Force. Recommendations for the Use of Antiviral Drugs in Pregnant Women Infected with HIV-1 for Maternal Health and for Reducing Perinatal HIV-1 Transmission in the United States.*  
Suppl to Morbidity and Mortality Weekly Report 1998 ; 47 (RR-2) : 30p.
176. VAN HEESWIJK R.P., VELDKAMP A.L., HOETELMANS R. et al.  
*Steady state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of zidovudine in twice daily dosing regimens in HIV-1 infected individuals.*  
AIDS 1999 ; 13 : 95-9.
177. VENOT C., RANGER-ROGEZ S., POZZETTO B., et al.  
*Généralités sur le diagnostic des infections virales.*  
In : DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.* Paris. Editions John Libbey Eurotext. 1999 : 7-23. (ISBN : 2-7420-0195-6)
178. VEYRIAC E.  
*Tableau des principaux effets indésirables des antirétroviraux. La recherche des effets indésirables est un des éléments clés du suivi des patients.*  
Rev Prescr 1999 ; suppl. 201 : 894-900.
179. VIDAL 2002. 78<sup>e</sup> édition, 2083 p.  
Maury-imprimeur SA, Malesherbes (ISBN : 2-85091-092-9)
180. VIGOUROUX C., GHARAKHANIAN S., SALMI Y., et al.  
*Les anomalies métaboliques secondaires aux traitements antirétroviraux de l'infection par le VIH.*  
Cah Nutr Diet 1999 ; 34 : 173-80.
181. VITTECOQ D.  
*Utilisation du zidovudine pendant la grossesse chez la femme infectée par le VIH.*

Lettre du Pharmacologue 1994 ; 5 : 120-1.

182. VITTECOQ D., BOUE F., CHEMINOT N., et al.

*Intéactions médicamenteuses.*

In : DELFRAISSY J.-F., Secrétariat d'état à la santé et à l'action sociale. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 1999.* Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 1999 : 127-41. (ISBN : 2-257-13199-1)

183. WIKTOR S.Z., EKPINI E., KARON J.M., et al.

*Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial.*

Lancet 1999 ; 353 : 781-5.

184. WINTER A.

*Le point sur l'épidémie de SIDA. Décembre 2001.*

In : ONUSIDA/OMS, *Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA.* Genève, Suisse : 30 p. (ISBN : 92-9173-133-1)

### Thèse consultée :

DROUINEAU Caroline : Virus de l'immunodéficience humaine de type 1. Contamination materno-fœtale au CHU de Limoges. 178 p.

Th. : Med ; Limoges ; 1999.

### Sites Internet consultés :

- <http://www.aides.org>

Site de l'association Aides

- <http://www.ccne-ethique.org>

Site du comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé

- <http://www.ceses.org>

## Site du Centre européen pour la surveillance épidémiologique du SIDA

- <http://www.crips.asso.fr>

Site du réseau des Crips

- <http://vih.glaxosmithkline.com>

Site du laboratoire Glaxosmithkline

- <http://www.hivnet.ch>

Site suisse sur le SIDA

- <http://www.rnsp-sante.fr>

Site de l'Institut de veille sanitaire

- <http://.roche.fr>

Site des laboratoires Roche

- <http://www.sante.gouv.fr>

Site du ministère de l'Emploi et de la solidarité

- <http://www.unaids.org>

Site de l'onusida

# TABLE DES MATIERES

<b><u>PLAN</u></b>	
<b><u>ABREVIATIONS</u></b>	8
<b><u>INTRODUCTION</u></b>	12
<b><u>PREMIERE PARTIE : VIH ET SIDA</u></b>	14
<b><u>A. Données épidémiologiques actuelles</u></b>	16
1. <i>Épidémiologie dans le monde ou incidence</i>	17
a) Europe Orientale et Asie Centrale	17
b) Asie et Pacifique	19
c) Afrique Subsaharienne	19
d) Moyen-Orient et Afrique du Nord	20
e) Pays industrialisés	21
f) Amérique Latine et Caraïbes	21
2. <i>Épidémiologie en France</i>	21
<b><u>B. Le virus de l'immunodéficience humaine – Le sida</u></b>	21
1. <i>Présentation – Transmission</i>	27
a) Les deux virus - Les différentes souches virales	27
b) Différents modes de transmission	27
c) L'infection par le VIH-2	30
2. <i>Méthodes diagnostiques</i>	31
a) Détection de l'antigène p24	31
b) Culture virale	31
c) Détection des acides nucléiques viraux	32
d) Charge virale	32
e) Diagnostic sérologique	33
3. <i>Suivi virologique des patients</i>	33
a) Bilan initial	34
b) Suivi thérapeutique	34
c) Suivi virologique - ARN-VIH plasmatique	34
4. <i>L'infection par le VIH</i>	36
a) L'évolution naturelle de l'infection	36
b) Les principales pathologies du SIDA	36
	40
<b><u>DEUXIEME PARTIE :</u></b>	
<b><u>LE SIDA CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET L'ENFANT</u></b>	
<b><u>A. La grossesse chez la femme infectée par le VIH</u></b>	41
1. <i>Procréation et VIH</i>	42
2. <i>Influence du virus sur la grossesse</i>	42
3. <i>Influence de la grossesse sur le virus</i>	43
<b><u>B. Différentes voies de la transmission materno-fœtale du VIH 1</u></b>	44
1. <i>Physiopathologie de la transmission materno-fœtale</i>	44
2. <i>Composition de la barrière placentaire</i>	44
3. <i>Rôle du placenta</i>	45
4. <i>Rôle des cytokines et du liquide amniotique dans la transmission</i>	46
5. <i>Grossesse gemellaire et infection</i>	46
6. <i>Clairance virale</i>	47
7. <i>Co-infection VIH-1 et VIH-2</i>	47
<b><u>C. Facteurs de risque de la transmission materno-fœtale</u></b>	47
1. <i>Facteurs virologiques de la transmission materno-fœtale</i>	47
a) <i>Type de répllication virale et caractère inducteur de syncytia</i>	47
b) <i>Virus et stade clinique SIDA</i>	47
	48

c) Virus et lait maternel	48
2. Facteurs maternels de la transmission materno-foetale du VIH 1	49
a) Statut immunitaire des mères	49
b) Charge virale	49
c) Etat carenciel maternel	50
d) Rôle d'anticorps facilitants ou neutralisants	51
e) Récepteur de chémokines CCR5 et infection	51
f) Maturation monocytaire et susceptibilité à l'infection	51
g) Autres facteurs	52
3. Facteurs obstétricaux	52
a) Virus et sécrétions cervico-vaginales	52
b) Prématuration	53
c) Pathologie placentaire et gestes obstétricaux lors de l'accouchement	53
<b><u>D. Infection par le VIH chez le nouveau-né et l'enfant</u></b>	54
1. Diagnostic	54
a) Techniques de diagnostic de l'infection du nouveau-né	54
b) Les différentes situations	54
c) Indication de l'utilisation des tests génotypiques de résistance	55
2. Stratégies d'utilisation des antirétroviraux	56
a) Profil évolutif et marqueurs prédictifs	56
b) Traitements antirétroviraux	59
c) Chimio prophylaxie des infections opportunistes	64
d) Les vaccinations	64
3. Suivi du nouveau-né	65
a) En salle de travail	65
b) Traitement antirétroviral	65
c) Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux	66

### **TROISIEME PARITE :**

#### **LES TRAITEMENTS - DIFFERENTES INTERVENTIONS POUVANT DIMINUER LA TRANSMISSION MATERNOFOETALE**

<b><u>A. Les traitements médicamenteux</u></b>	67
1. Les traitements antirétroviraux	68
a) Femmes ayant une indication de traitement antirétroviral pour elles-mêmes	70
b) Femmes n'ayant pas d'indication de traitement antirétroviral pour elles-mêmes	72
c) Prise en charge tardive au cours de la grossesse	73
2. Toxicité des antirétroviraux	74
a) Inhibiteurs nucléosidiques	74
b) Inhibiteurs non-nucléosidiques	75
c) Inhibiteurs de protéase	75
d) Multithérapies	75
3. Anomalies métaboliques et traitements antirétroviraux	76
a) Physiopathologie des anomalies métaboliques	76
b) Anomalies cliniques et biologiques	76
c) Prise en charge	78
4. Dosages plasmatiques des antirétroviraux : intérêts et limites	79
a) Validation des méthodes de dosage	79
b) Interprétation des résultats de dosage	79
c) Intérêt de l'association IP et ritonavir	80

5. Interactions médicamenteuses	81
6. Tests de résistances aux antirétroviraux	85
a) Tests génotypiques	86
b) Tests phénotypiques	86
c) Indications des tests génotypiques de résistance	86
7. Prophylaxie des infections opportunistes du VIH	87
8. Toxicomanie	91
a) Méthadone	92
b) Buprénorphine	93
c) Morphine	94
<u>B. Moyens autres que médicamenteux</u>	94
1. Mesures obstétricales	94
2. Traitement virucide vaginal	96
3. Allaitement	96
4. Supplémentation nutritionnelle/Autres interventions pour réduire le risque de transmission	97
<u>C. Recommandations générales du pharmacien</u>	97
1. Suivre son traitement	97
2. Se protéger lors des relations sexuelles	98
3. Utiliser individuellement des seringues stériles	98
4. Bien se nourrir	98
5. L'attitude du pharmacien	100
6. La vie quotidienne	101
<u>CONCLUSION</u>	102
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	104
<u>TABLE DES MATIERES</u>	130



## SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

BON A IMPRIMER N° 334

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

**Vu, le Doyen de la Faculté**

**VU et PERMIS D'IMPRIMER**

**LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ**



CORRE (Julie). – La femme enceinte séropositive : transmission materno-fœtale du SIDA. –  
133 f. ; tabl. 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2002)

**RESUME :**

Le projet d'enfant est une préoccupation importante pour de nombreux couples infectés par le VIH. Chez une femme séropositive, la prise en charge doit tenir compte à la fois de son avenir et de celui de l'enfant. L'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse continue à soulever des problèmes complexes. Le nombre de grossesses sous antirétroviraux augmente de façon nette. Il est de l'ordre de 800 par an en France. Une possible toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques durant la grossesse est en cours d'évaluation. Les recommandations essaient de clarifier le difficile problème du traitement des femmes enceintes infectées par le VIH. L'information des femmes doit être aussi complète que possible. La prévention de la transmission materno-fœtale par les antirétroviraux n'est pas remise en cause. Les résultats obtenus incitent à la plus grande vigilance dans le suivi à court et à long terme des enfants exposés aux antirétroviraux quels qu'ils soient.

**MOTS CLES :**

- VIH
- Grossesse
- Transmission materno-fœtale
- Antirétroviraux
- Prévention
- SIDA

**JURY :**

**Président** : Monsieur le Professeur BUXERAUD.  
**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur COMBY.  
**Juges** : Madame le Professeur BOSGIRAUD.  
Madame le Docteur RATSIMBAZAFY.