



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE  
FES



# VIH ET GROSSESSE

(A PROPOS DE 22 CAS)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Mariam Tayae

Née le 05/12/1982 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Gynéco-Obstétrique

Sous la direction de :

Professeur Fatima zohra FDILI ALAOUI

Session Juillet 2017

# PLAN

INTRODUCTION .....	5
GENERALITES .....	12
I. DEFINITION DES TERMES : .....	13
II. HISTORIQUE.....	15
III. STRUCTURE DU VIH.....	16
ETUDE THEORIQUE.....	23
I. LA TRANSMISSION MERE ENFANT .....	24
A. Risques de TME, facteurs prédictifs .....	25
B. Moments et mécanismes de la transmission mère enfant .....	26
II. INTERACTION ENTRE LE VIH ET LA GROSSESSE. ....	27
A. Impact de la grossesse sur la progression de l'infection à VIH .....	28
B. Impact du VIH sur la grossesse.....	30
III. LA PREVENTION DE LA TRANSMISSION MERE ENFANT DU VIH .....	31
ETUDE PRATIQUE .....	50
OBJECTIFS.....	51
METHODOLOGIE .....	53
RESULTATS .....	56
DISCUSSION.....	65
CONCLUSION.....	87
RESUME .....	89
REFERENCES.....	100

## Liste des abreviations

<b>3 TC</b>	: Lamuvidine
<b>ACOG</b>	: American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>ADN</b>	: Acidedésoxyribonucléique
<b>AIDS</b>	: Acquired immunodeficiency syndrome
<b>ARN</b>	: Acideribonucléique
<b>AZT</b>	: Zidovudine
<b>cART</b>	: Combinaison d'antirétroviraux puissants / anciennement HAART (Highlyactive Anti -RetroviralTherapy)
<b>CD4</b>	: Cluster of Differentiation4
<b>CDC</b>	: Center for disease control
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>CPN</b>	: Consultation Prénatale
<b>CSRéf</b>	: Centre de santé de référence
<b>CV</b>	: charge virale plasmatique en copies/ml
<b>HAS</b>	: Haute Autorité de Santé
<b>IEC</b>	: Information- Education-Communication
<b>Ig</b>	: immunoglobuline
<b>IST</b>	: Infection sexuellement transmissible
<b>NVP</b>	: Névirapine
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>ONUSIDA</b>	: Programme commun des nations Unis sur le VIH
<b>PCR</b>	: Polymérase Chain Reaction
<b>PTME</b>	: Prévention de la transmission Mère /Enfant du VIH/SIDA
<b>RPM</b>	: Rupture prématurée des membranes
<b>SA</b>	: Semaines d'aménorrhée

**SIDA** : Syndrome Immunodéficience Acquise  
**SPSS** : Statistical Package For Social Sciences  
**TME** : Transmission Mère/Enfant  
**UNICEF** : Fonds des Nations unies pour l'enfance  
**VIH** : Virus de L'Immunodéficience Humain

## Liste des figures

**Figure 1:** Représentation schématique de la structure du VIH-1.

**Figure 2 :** Cycle réplicatif du VIH-1. Représentation schématique de la réplication virale du VIH-1 dans un lymphocyte T CD4+ ainsi que des étapes ciblées par la thérapie antirétrovirale.

**Figure 3 :** Épidémiologie de l'infection au VIH. Distribution du nombre d'individus vivant avec le VIH à travers le monde. Tirée de : Rapport ONUSIDA 2007

**Figure 4 :** Répartition des gestantes selon le statut matrimonial

**Figure 5 :** Répartition des gestantes selon le lieu de résidence.

**Figure 6:** Répartition des patientes selon les stades de l'OMS

**Figure7 :** Répartition des patientes selon les complications

**Figure8 :** Répartition des patientes selon la charge virale

**Figure 9:** Répartition des gestantes selon le mode d'accouchement

## Liste des tableaux

**Tableau1 :** Répartition des gestantes selon les tranches d'âge.

**Tableau2 :** Répartition des gestantes selon la gestité

# INTRODUCTION

Le syndrome de l'immuno déficience Acquis (SIDA) est dû à un virus, celui de l'immuno déficience humaine lequel après l'infection de l'homme entraîne la baisse du système immunitaire, favorisant l'atteinte de l'organisme par les autres agents infectieux (1). Le virus de l'immuno déficience humaine (VIH) atteint en effet les lymphocytes TCD4 ; les macrophages ; les cellules de langherans ; les cellules de la microglie et les cellules dendritiques folliculaires (2).

De part son expansion mondiale, sa mortalité élevée et l'absence de thérapeutique radicale, l'Infection VIH constitue un grave problème de santé publique.

En 2016, l'UNAIDS estimait à 36,9 millions le nombre de personne vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) dans le monde dont 50% des femmes, potentiellement concernées par le risque de transmettre le virus à leurs enfants lors de la grossesse (3). En 2010, 390 000 enfants de moins de 15 ans ont été infectés par le VIH selon les estimations ONUSIDA (1f) dont la majorité par transmission mère-enfant

Au Maroc, le premier cas de SIDA a été diagnostiqué en 1986, 32 000 personnes vivent avec le VIH, les femmes sont touchées à 50% par l'épidémie(4)

De nos jours le SIDA chez les enfants connaît une évolution plus qu'inquiétante. En effet depuis le début de la pandémie plus de 90% des enfants infectés ont été contaminés pendant la grossesse, le travail, l'accouchement, ou après celui-ci par le biais du lait de mère (5).

Certains facteurs favorisent la transmission périnatale en l'absence de prophylaxie antirétrovirale et sont liés à :

- l'infection VIH elle-même : primo-infection en cours de grossesse (6 ,7), immunodépression et/ou charge virale élevée en fin de grossesse
- le type de virus : le risque est plus élevé avec le VIH-1 que le VIH-2 (8,12).
- des facteurs obstétricaux : grossesses gémellaires, le premier jumeau étant plus souvent infecté, gestes plus ou moins invasifs pendant la grossesse tels

que amniocentèse, amnioscopie, cerclage du col, accouchement par voie basse comparée à une césarienne à membranes intactes , rupture prématurée des membranes, durée prolongée d'ouverture de l'œuf, liquide amniotique sanglant ou hémorragie pendant le travail, chorio-amnionite, infections sexuellement transmissibles.

L'efficacité préventive d'un traitement antirétroviral administré pendant la grossesse a été démontrée pour la première fois en 1994 par l'essai américano-français ACTG076-ANRS024 (13,14). C'est ainsi qu'en France le risque de transmission mère-enfant du VIH est passé de 20% avant 1994 à environ 8% après l'introduction de la monothérapie de zidovudine.

Cet essai a été suivi de l'essai MOD-Trial/ANRS050 qui a démontré l'effet protecteur de la césarienne programmée (15,16) dont l'effet synergique avec la zidovudine avait été mis en évidence dans la cohorte française.

Enfin l'essai ANRS 075 a montré l'efficacité préventive accrue d'une association d'antirétroviraux (lamivudine-zidovudine) par rapport à la zidovudine seule (17). A partir des années 2000, dans les pays industrialisés, la diffusion massive des combinaisons antirétrovirales puissantes (cART), disponibles depuis 1996, administrées pendant la grossesse et associées à d'autres stratégies (césarienne programmée en cas de charge virale maternelle non contrôlée, prophylaxie par zidovudine intrapartum et post-natale, et absence d'allaitement) s'est accompagnée d'une chute spectaculaire du taux de transmission mère-enfant du VIH atteignant environ 1% en Europe et aux Etats-Unis (18). Moins de 20 enfants infectés naissent annuellement en France.

Le taux de transmission est d'autant plus bas que la durée de traitement est longue et la charge virale contrôlée précocement, et ce taux est presque nul chez les femmes traitées par cART de manière efficace depuis le début de la grossesse. Ceci a

conduit à une intensification des traitements antirétroviraux administrés aux femmes enceintes séropositives.

L'accès à la prévention de la transmission mère-enfant constitue donc un enjeu important de santé publique, d'autant plus qu'avec l'efficacité des multithérapies se profile désormais l'espoir d'une possible éradication de la TME, comme en témoigne le titre du séminaire de l'UNICEF «Éliminons la transmission du VIH de la mère à l'enfant» ainsi que le plan mondial de l'ONUSIDA « pour éliminer les nouvelles infections à VIH chez les enfants à l'horizon 2015 et maintenir leurs mères en vie ». Pourtant, dans les pays à ressources limitées, le taux de TME, inférieur à 10% dans certains sites pilotes de recherche en Afrique sub-saharienne (19), atteint 27% pour les 22 pays prioritaires du Plan Mondial. Ce taux élevé est principalement dû à l'insuffisance de dépistage prénatal du VIH et d'accès aux traitements antirétroviraux. Dans les pays à ressources limitées, selon les estimations 2010, seulement 35% des femmes enceintes avaient un accès au dépistage du VIH, 48% des femmes enceintes séropositives avaient reçu un traitement antirétroviral, et 42% des enfants nés de mères séropositives avaient reçu un traitement prophylactique post-natal. L'allaitement maternel entraîne une moindre mortalité infantile dans les régions où les conditions sanitaires rendent difficile l'usage précoce de lait artificiel. Les recommandations récentes de l'OMS préconisent dans ces régions un allaitement maternel exclusif associé à un traitement antirétroviral maternel ou néonatal.

Au cours des quinze dernières années, les recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH ont fortement évolué et sont mises à jour régulièrement en France, à l'échelle européenne (recommandations EACS) (20) et à l'échelle internationale pour les pays à ressources limitées (recommandations OMS, annexe 3).

Aujourd'hui, la PTME devient donc l'élément central de la riposte au VIH .

Ainsi face aux avancées récentes en matière de réduction de cette transmission, le Maroc à l'instar des autres pays en développement a initié un protocole de PTME de VIH.

Un programme pilote PTME impliquant les cellules de SMI (santé maternelle et infantile) des établissements de soins de santé de base de trois régions mise en place en 2008, est en phase d'extension(21) :

- 86 % des femmes enceintes(5700) ayant consulté au cours d'une année dans la région de Souss Massa Daraa ont accepté de faire le test
- La sensibilisation en matière de PTME dans les ESSB (établissement de soins de santé de base) a été initié dans plusieurs régions
- Un autre programme pilote a concerné la maternité Souissi du CHU Ibn Sina de Rabat (appui d'Esther) et récemment la maternité des Orangers
- Distribution du lait artificiel, biberons et stérilisateur pour les nouveaux nés de mères séropositives

La couverture des femmes enceintes séropositives par la PTME a augmenté (mais demeure faible), le pourcentage estimé des femmes enceintes séropositives à qui l'on a administré des ARV pour réduire le risque de transmission mère-enfant du VIH est passé de 12% en 2007 à 29% en 2010. (21)

En l'absence de tout traitement antirétroviral administré à la mère et au nouveau-né, le taux de transmission mère-enfant du VIH (TME) varie selon les études de 14% à 32% dans les pays industrialisés (22, 23) et de 25% à 48% dans les pays à ressources limitées (23, 24,25). Des interventions efficaces permettent toutefois de ramener ces taux à des niveaux inférieurs à 5%. (26)

Cette transmission a lieu dans un tiers des cas au cours des dernières semaines de grossesse par passage transplacentaire (contamination in utero) et dans deux tiers des cas pendant le travail et l'accouchement lors de contacts directs du sang ou des

sécrétions vaginales maternelles infectées avec la peau et les muqueuses de l'enfant et/ou lors de l'ingestion par le nouveau-né des sécrétions ou du sang maternel (22,27-31). L'allaitement maternel accroît le risque de transmission de 10 à 30% supplémentaire. Ce risque est d'autant plus élevé que l'allaitement est prolongé (32-34).

Le traitement de première intention comporte généralement deux inhibiteurs nucléosidiques (le plus souvent Zidovudine et Lamivudine) associés à un inhibiteur de protéase boosté (le plus souvent Lopinavir/r). Une monothérapie de Zidovudine reste néanmoins envisageable dans certains cas rares après discussion pluridisciplinaire. Les recommandations portant sur les autres phases prophylactiques ont en revanche peu varié : accouchement à terme par césarienne programmée, recommandé depuis 1997, et réservé depuis 2002 aux femmes accouchant avec une charge virale supérieure à 400 copies/ml, perfusion de zidovudine pendant le travail et l'accouchement, administration au nouveau-né d'une prophylaxie antirétrovirale pendant quatre à six semaines, essentiellement par monothérapie de zidovudine. L'allaitement maternel est contre-indiqué dans tous les cas.

Depuis la disponibilité des cART, certaines situations sont ainsi clairement non conformes aux recommandations françaises :

- un dépistage du VIH tardif, au-delà du deuxième trimestre de grossesse
- l'absence de traitement antirétroviral pendant la grossesse, pendant l'accouchement, et chez le nouveau-né en prophylaxie post-natale
- une initiation tardive du traitement antirétroviral, au-delà de 32 semaines d'aménorrhée
- un traitement par monothérapie chez une femme qui a une charge virale mal contrôlée
- une charge virale élevée en fin de grossesse

- un accouchement par voie basse avec une charge virale mal contrôlée en fin de grossesse
- l'allaitement maternel.

Les recommandations peuvent cependant être difficiles à mettre en œuvre dans certaines situations. Des événements inattendus peuvent survenir pendant la grossesse, interférant avec la prise en charge du VIH et le suivi obstétrical. En particulier, l'accouchement peut survenir de manière inopinée, avant ou à terme, loin de la maternité prenant en charge la patiente. Par ailleurs, les recommandations reposent sur des niveaux de preuve d'efficacité et d'innocuité faibles pour certaines situations rares, comme par exemple la prise en charge des grossesses gémellaires, la réalisation de certains gestes invasifs en cours de grossesse comme l'amniocentèse, ou encore la prise en charge des infections par le VIH-2 qui ne concernent que 2% des nouveaux diagnostics de VIH en France.

Par ailleurs, un contexte social, environnemental, culturel ou psychologique défavorable peut constituer un obstacle à l'application adéquate des mesures de PTME. D'autre part, la non-révélation du statut VIH à l'entourage, et en particulier au conjoint, peut compliquer la prise de traitements et rendre suspecte l'absence d'allaitement.

# GENERALITES

# **I. DEFINITION DES TERMES :**

## **1. L'Infection à VIH :**

L'infection à VIH peut se définir comme étant la pénétration du virus de l'immuno déficience humaine dans l'organisme humain à la suite d'un contact contagieux.

## **2. SIDA ou syndrome d'immuno déficience acquise :**

C'est le syndrome d'immuno déficience acquise chez l'homme causé par un virus appelé virus de l'immuno déficience acquise (VIH), appartenant à la famille des rétrovirus.

## **3. Le Rétrovirus :**

C'est un virus qui possède l'équipement enzymatique nécessaire pour assurer la transcription d'ARN (support de l'information génétique) à ADN. Cette transcription est réalisée par la transcriptase inverse. Il s'agit d'un antivirus sous famille des rétrovirus qui sont connus pour entraîner des maladies dégénératives lentes après incubation.

## **4. STADES OMS :(35)**

C'est une classification générale donnée par l'organisation mondiale de la santé pour les personnes vivantes avec le virus du SIDA.

### **➤ STADE I DE L'OMS :**

- Patient asymptomatique
- Adénopathies persistantes généralisées
- Degré d'activité 1 : activité normale

### **➤ STADE II DE L'OMS :**

- Perte de poids < 10% du poids corporel
- Zona (au cours des 5 dernières années)
- Manifestations cutanéomuque usesmineures (dermite séborrhéique,

prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire)

- Infections récidivantes des voies aériennes supérieures
- Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale

➤ **STADE III DE L'OMS :**

- Perte de poids > 10% du poids corporel
- Diarrhée inexpliquée > 1 mois
- Fièvre prolongée > 1 mois
- Candidose buccale
- Leucoplasie orale chevelue
- Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente
- Infection bactérienne sévère
- Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50% du temps

➤ **STADE IV DE L'OMS :**

- Syndrome cachectisant dû au VIH
- Pneumocystose
- Toxoplasmose cérébrale
- Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cytomégalovirose
- Herpes vireuse cutanéomuqueuse > 1 mois ou viscérale
- Leucoencéphalite multifocale progressive
- Mycose endémique généralisée (histoplasmose, coccidiodomycose)
- Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire
- Mycobactériose atypique disséminée
- Septicémie à salmonelle mineure
- Tuberculose extrapulmonaire

- Lymphome malin
- Sarcome de Kaposi
- Encéphalopathie à VIH
- Degré d'activité 4 : patient alité de plus de 50% du temps

### **5. La transmission mère enfant du VIH :**

La transmission mère enfant du VIH ou transmission vertical du VIH est la transmission du VIH au fœtus et/ou au nouveau né par la mère pendant la grossesse, l'accouchement ou au cours de l'allaitementmaternel.

### **6. La prévention de la transmission mère enfant :**

La prévention de la transmission mère enfant du VIH est l'ensemble des mesures prises pour éviter la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

## **II. HISTORIQUE**

Reconnu en 1981 chez des jeunes homosexuels américains, le SIDA ou syndrome d'immuno déficience acquise, est rapidement considéré comme une maladie virale transmissible par voie sexuelle et par voie sanguine. De cette époque, les pneumonies à pneumocystose carini et les sarcomes de kaposi observés chez malades, étaient considérés à un déficit immunitaire profond déjà reconnu comme étant lié à la disparition d'une population de cellules de l'immunité : les lymphocytesCD4. La présence de poly adénopathies persistantescomptait déjà parmi les symptômes qui précèdent l'apparition du SIDA (38).

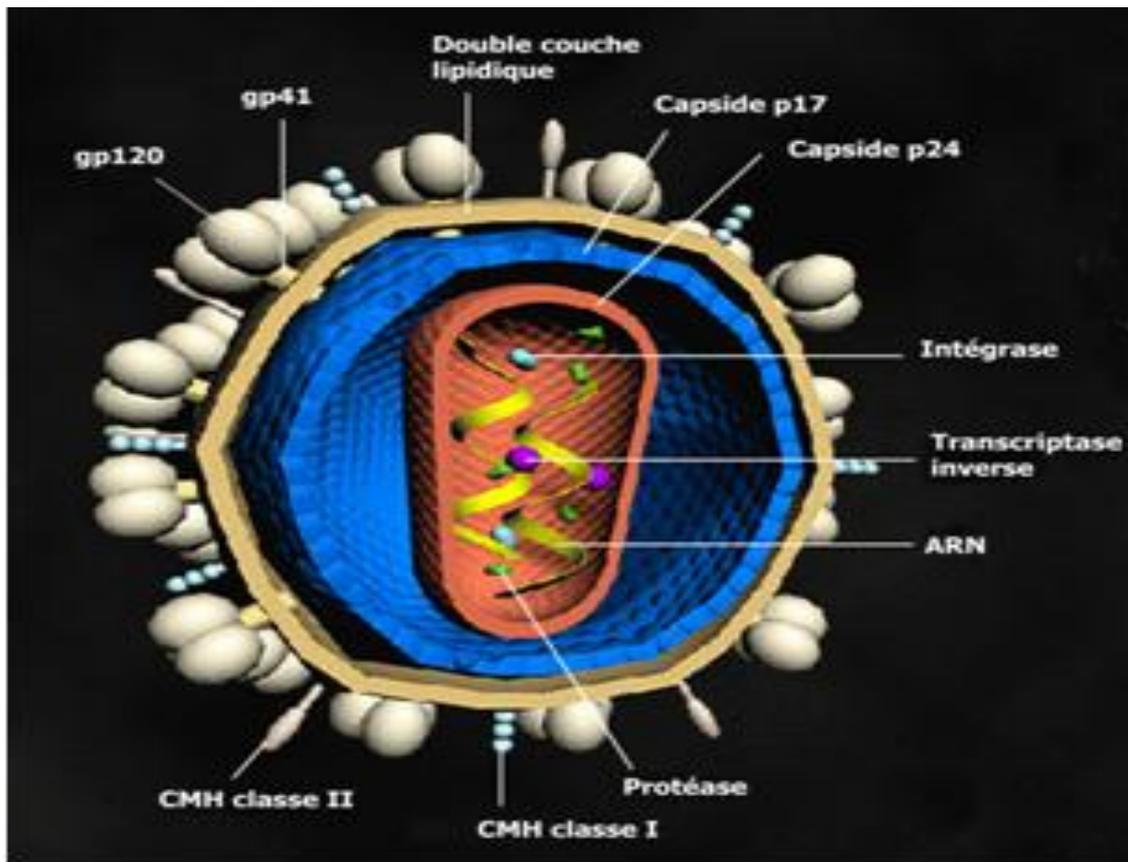
Avant la découverte de l'origine virale de la maladie, différents aspects aux mécanismes étiologiques avaient été incriminés en fin 1982. CDC (censeur Dissase Control) décide de donner un nom à cette maladie AIDS ou SIDA en français remplaçant ainsi le terme del'immunodéficience des homosexuels (gay relatedimmunodeficiency).

En 1983 l'agent causal est isolé par l'équipe du professeur Luc Montagnier de l'institut pasteur de paris. Il s'agit d'un virus de la famille des rétrovirus. Il a été

désigné sous le nom de l'AV (lymphogranulomatose associated virus) (36).

Au cours de cette même année deux équipes de pédiatries américaines Rubinstein et AL d'une part, Olestre et AL d'autre part décrivaient un nouveau Syndrome immunodéficience acquise chez l'enfant (37). Ils ont suggéré la possibilité d'une transfusion intra utérine d'un agent infectieux contenu dans le sang, idée qui fut d'ailleurs reprises par Joncas et AL (38).

### III. STRUCTURE DU VIH



**Figure 1:** Représentation schématique de la structure du VIH-1. La particule virale du VIH-1 est formée par la protéine de la capsid p24 dans laquelle se trouvent deux brins identiques d'ARN et les protéines intégrase, transcriptase inverse et protéase. La capsid est enveloppée d'une double couche lipidique provenant de la cellule infectée dans laquelle sont insérées les protéines d'enveloppe gp120 et gp41 et des protéines dérivées de l'hôte comme les CMH de classe I et II. Adaptée de :

<http://www.masef.com/non-medecins2/vih.htm>

## 1. Morphologie :

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 lipidique de 100 nm, qui entoure un noyau central ou excentré la nucléocapside. Elles sont libérées de la cellule dans laquelle elles se répliquent par un processus de bourgeonnement.

## 2. ORGANISATION GENETIQUE :

Le matériel génétique viral, codant tous les événements de l'infection à la réplication aboutissant à la mort des cellules est très variable. Le génome compte plus de 9700 nucléotides et est composé de trois gènes caractéristiques des rétrovirus et d'autres gènes dits régulateurs. Les nucléotides sont des unités cédant l'information génétique. Le message génétique codant la structure et le cycle du VIH est environ 100.000 fois plus petit que le patrimoine de cellules humaines. L'activité du VIH dépend de l'action des instructions génétiques qui commandent et le cycle de réplication du virus. Les gènes des rétrovirus sont formés d'ARN qui ne s'expriment qu'après avoir été transformés en ADN « pro-viral »

Les principaux gènes sont (39) :

- Les trois gènes classiques de rétrovirus :
  - Le gène gag qui code pour les protéines de structure interne ;
  - Le gène Pol qui code pour la transcriptase inverse ;
  - Le gène env. qui code pour les protéines qui après glycosylation secondaire, donnant une partie de l'enveloppe du virus.
- Les gènes propres au VIH :
  - **Le gène état** : c'est un gène indispensable à la rétrotranscription, capable d'agir à distance d'où le terme le trans. Il joue un rôle de synchronisation de la production virale et augmente l'expression par l'activation de la séquence tat des

LTR (long terminal repeat).

- **Le gène rev** : exerce une fonction de régulation différentielle. Il code pour la protéine rev grâce à deux séquences nucléotidiques éloignées chacune ayant un rôle distinct : l'une inhibitrice et l'autre levant cette inhibition ;
- **Le gène nef** : est responsable de la régulation négative de l'expression du virus dont latence. Sa destruction augmente la pathogénicité du virus. Il est dans le cytoplasme ;
- **Le gène vif** : intervient dans la réplication virale .Il est responsable du pouvoir infectieux du virus. Le VIH dispose d'un système de régulation génétique qui trompe la surveillance immunitaire. La complexité de son enveloppe et sa variabilité en font une cible désarmant le système immunitaire.

### 3. VARIABLE GENETIQUE DU VIH

Il existe deux types de virus : VIH-1 et VIH-2 qui présentent d'importantes différences entre eux.

- VIH-1 est beaucoup plus fréquent
- VIH-2 se trouve principalement en Afrique de l'ouest au Mozambique
- Et en Angola (40).
  - Mêmes similitudes
  - Mêmes modes de transmission
  - Associés aux mêmes infections opportunistes
  - Différences :
- Le VIH-2 se transmet moins facilement que VIH-1 : la transmission mère enfant est relativement rare avec le VIH-2
- Le VIH-2 se développe plus lentement : la progression de la maladie est plus

lente (41).

#### **4. REPLICATION DU VIH**

Deux étapes se distinguent dans la réplication du VIH au cours des quelles des mutations peuvent se produire :

- Etape1 : correspond à l'intégration génomique : une fois le VIH introduit dans la cellule, l'ARN double brin du virus est décapsulé puis libéré dans le cytoplasme.

Cet ARN est copié en ADN simple brin par l'ADN polymérase donnant ainsi l'hybride ARN-ADN. L'ARN d'origine est détruit par la ribonucléase puis polymérase pour donner l'ADN double brin qui migre vers le noyau.

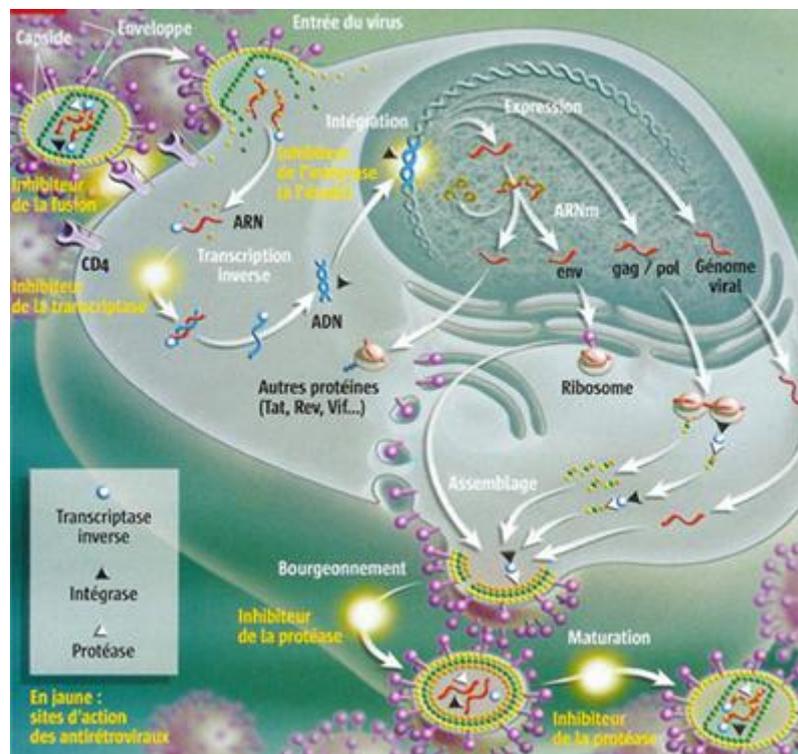
Cet ADN viral (double brin) est circularisé et intègre le génome cellulaire sous forme de « pro virus » ainsi l'information virale est répliquée chaque fois que la cellule se divise.

- Etape2 : correspond à la production des particules virales : le VIH contient un seul promoteur qui contrôle l'intensité de l'expression des gènes ou' le gène tat trans activateur aurait un rôle essentiel. D'autres facteurs déclenchant existeraient. Après différentes maturations, l'ARN du provirus donne des ARN messagers qui synthétisent des protéines virales. L'ARN messager produit également des protéines codées par les gènes gag et Pol. Une maturation particulière produit des protéines de l'enveloppe et l'ARN messager à partir des protéines tat et rev sont synthétisées. Du fait de cette variabilité, plusieurs nouveaux mutants du VIH apparaissent à la cour d'une seule infection. Les cellules cibles sensibles à l'infection sont : celles qui expriment à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs. Il s'agit de la sous population de lymphocytes TCD4+helper (ou auxiliaire), mais aussi des monocytes macrophage ou d'autres cellules telles que les cellules dendritiques, les

cellules de langherans, ainsi que les cellules microgliale du cerveau. Ces cellules présentatrice d'antigène jouent probablement un rôle important de réservoir de dissémination et d'entrée du virus dans l'organisme.

Récemment il a été mis en évidence une molécule de surface (DCSIGN) exprimée sur les cellules dendritiques capable de lier le VIH et de transmettre a des lymphocytes TCD4.

Dans d'autres cellules les virus sont simplement emprisonnés sans qu'ils puissent se répliquer. C'est le cas par exemple des cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions.



**Figure 2** : Cycle réplcatif du VIH-1. Représentation schématique de la réplication virale du VIH-1 dans un lymphocyte T CD4+ ainsi que des étapes ciblées par la thérapie antirétrovirale. Tirée de : [http://tpe.stalkr.net/tpe2/ShemaVirusBio1\\_small.jpg](http://tpe.stalkr.net/tpe2/ShemaVirusBio1_small.jpg)

## 5. TRANSMISSION

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

### **5.1. Transmission sexuelle :**

A l'échelon mondiale 75 à 85% des infections par le VIH ont été acquises à l'occasion des rapports sexuels non protégés. Plus de 70% de ces cas sont imputables à une transmission hétérosexuelle et les 5 à 10% restants à la transmission homosexuelle entre hommes. La transmission sexuelle de l'infection VIH se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales ou rectale lorsqu'elles sont en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus. La muqueuse présente une certaine perméabilité vis-à-vis du VIH, on peut retrouver des cellules infectées (cellules dendritiques dans les sous muqueux après une exposition non traumatique de l'épithélium vaginal au VIH. La muqueuse rectale de part son épithélium monocellulaire est la plus susceptible à l'infection.

### **5.2. La transmission sanguine :**

Elle se fait de sang à sang et de dérivé sanguins à contaminés : elle occupe le 42ème rang de transmission en Afrique. Les transfusions sont responsables de 5-10% des cas adultes de SIDA et jusqu'à 25% des cas pédiatriques et cela à cause de la fréquence des transfusions à cause d'anémie nutritionnelle ou parasitaire.

L'utilisation des objets tranchant souillés et partagés (seringues en aiguilles, matériel médical non stérilisé, rasoir, couteaux, lames, ciseaux...)

### **5.3. Transmission mère enfant:**

Beaucoup d'arguments convergents en faveur d'une transmission tardive enfin de grossesse, voir l'accouchement. La transmission se ferait pendant le dernier trimestre in utero pour 1/3 des enfants infectés et le jour de l'accouchement, pour 2/3 des cas. Cette transmission est influencée par les manifestations cliniques (SIDA) ou un taux de CD4 bas (inférieur à 200/mm) au moment de la grossesse, une charge virale plasmatique élevée augmente le taux de transmission. Une mère à un stade avancé de la maladie à un risque plus élevé de transmission in utero. En période post natale c'est

uniquement par l'allaitement que l'enfant risque de s'infecter car la présence du virus dans le lait maternel a été démontré et le risque serait plus élevé ; en début d'allaitement puis. La charge virale est élevée dans le colostrum.

# ETUDE THEORIQUE

## I. LA TRANSMISSION MERE ENFANT (43–44)

Le désir de grossesse est de plus en plus exprimé par les femmes infectées par le VIH. Avec la réduction des taux de transmission dans les cohortes de femmes suivies et l'amélioration du pronostic pour les femmes traitées par les antirétroviraux, ce sujet de la parentalité auparavant souvent occulté fait actuellement partie des questions régulièrement posées aux équipes de soins.

Sans prévention, le taux de transmission mère–enfant du VIH-1 est de l'ordre de 25 % à 40%.

La charge virale (taux d'ARN VIH) plasmatique est le déterminant le plus important de cette transmission. Le taux de transmission augmente proportionnellement à la charge virale maternelle, en l'absence de traitement ou sous traitement antirétroviral, et ce quel que soit le type de traitement.

Lorsque la charge virale plasmatique à l'accouchement est indétectable (< 50 copies/ml), le risque de transmission mère–enfant est faible (3 ‰), sans être nul. Cette transmission « résiduelle » s'observe le plus souvent lorsque la charge virale est élevée au 2<sup>ème</sup> trimestre, le contrôle virologique étant obtenu tardivement dans la grossesse.

Divers autres facteurs sont associés au risque de transmission :

- Le type de virus est important, car pour le VIH de type 2, virus beaucoup moins répandu que le type 1, le taux de transmission mère–enfant n'est que de 1 à 4 % sans prévention.
- Les caractéristiques génétiques du fœtus jouent un rôle, qui est peu connu, hormis l'observation que les filles sont plus souvent infectées que les garçons.

## **A. Risques de TME, facteurs prédictifs (43, 44)**

En l'absence d'intervention préventive, le taux de TME est de l'ordre de 20 à 45 % pour

VIH1 et de 3 à 4 % pour VIH2.

Les facteurs influençant la TME sont :

- Le statut VIH maternel : c'est-à-dire le statut clinique, le déficit lymphocytaire CD4 et la charge virale plasmatique élevée. Cependant des cas de TME ont été observés chez des femmes ayant une charge virale indétectable.
- L'existence d'un traitement antirétroviral efficace.
- Les facteurs obstétricaux dont la mise en évidence a été démontrée avant l'utilisation des ARV.

La césarienne programmée, à membranes intactes, a un effet protecteur parfaitement démontré, mais qui semble superflu chez les femmes traitées efficacement.

L'accouchement prématuré.

La rupture prématurée des membranes (le taux de transmission augmentant en fonction de la durée d'ouverture de l'œuf).

La chorioamniotite et le liquide amniotique sanglant.

La gémellité qui augmente le risque de transmission pour le premier jumeau.

Les gestes invasifs ou traumatisants au cours de la grossesse (amniocentèse, cerclage, version par manœuvres externes, amnioscopie).

Les complications infectieuses.

Les manœuvres en urgence ...etc.

L'allaitement maternel

## **B. Moments et mécanismes de la transmission mère enfant : cibles de la prise en charge thérapeutique (43,45)**

Il est désormais bien établi que la transmission virale se produit :

- En fin de grossesse, dernier trimestre (5 %).
- Au moment de la naissance (15 %).
- Au cours de l'allaitement maternel (15 % environ).

En l'absence d'allaitement :

- Environ 35 % des cas de transmission se produisent in utero. Possible mais peu fréquente au début de la grossesse, cette transmission survient principalement au troisième trimestre, dans les semaines précédant l'accouchement. Le placenta joue probablement un rôle protecteur vis-à-vis de cette transmission, dont plusieurs mécanismes peuvent être évoqués : passage du virus via le liquide amniotique, échanges sanguins materno-fœtaux favorisés par les brèches placentaires, passage transplacentaire via certaines cellules permissives à l'infection comme les macrophages placentaires.
- Près de 65 % des cas de transmission se produisent le jour de l'accouchement, les mécanismes de cette transmission ne sont pas connus précisément. Le passage d'un nouveau-né dans la filière génitale et le contact de ses muqueuses avec les particules virales libres ou associées aux cellules maternelles des sécrétions vaginales sont sans doute impliqués. Des échanges sanguins fœto-maternels favorisés par des micro-lésions de la barrière placentaire au moment des contractions utérines ont aussi été évoqués.

Enfin, une infection par le liquide gastrique via la muqueuse intestinale peut être également en cause chez le nouveau-né.

L'utilisation large des antirétroviraux (ARV) au troisième trimestre de la grossesse à partir de 1994 et la pratique fréquente de la césarienne programmée ont permis une réduction de la TME per-partum et donc une augmentation proportionnelle des TME in utero.

La transmission post-partum est très majoritairement liée à l'allaitement maternel, le VIH-1 étant présent dans le lait à la fois sous forme libre et associée aux cellules.

## **II. INTERACTION ENTRE LE VIH ET LA GROSSESSE. (50-54)**

Presque 830 femmes meurent chaque jour dans le monde d'une complication liée à la grossesse ou à l'accouchement.

En 2015, 303 000 femmes sont mortes dont 99% au niveau des pays en voie de développement et 62% au niveau de l'Afrique subsaharienne.

Presque toutes ces morts ont eu lieu au niveau d'établissements à ressources limitées et auraient pu être prévenues.

Les principales causes du décès des femmes pendant la grossesse ou bien à l'accouchement englobent l'hémorragie, les avortements réalisés dans de mauvaises conditions, la pré-éclampsie, les complications médicales comme le diabète et les maladies cardiovasculaires, et l'infection par le VIH qui peut soit compliquer la grossesse ou bien être compliquée par celle-ci. (48-50)

La contribution du VIH par rapport à la mortalité maternelle n'est pas bien connue, cependant, on considère qu'au niveau de l'Afrique sub-saharienne, près de 25% des morts liées à la grossesse peuvent être attribuées au VIH.

La connaissance du statut virologique de la femme n'est pas suffisante pour attribuer la mort d'une femme pendant la grossesse ou dans le post-partum au VIH. Il faudrait décider si la grossesse est la cause de cette mort ou bien si sa survenue a juste coïncidé avec la grossesse. Cela rend difficile la quantification de la contribution

du VIH par rapport à la mortalité maternelle.

Les médecins classent la plupart des morts des femmes VIH positives pendant la grossesse ou dans le post-partum comme des morts indirectement attribuables à la grossesse, mais la justification de ce choix n'est que rarement délivrée. (47)

La manière avec laquelle le VIH interagit avec la grossesse est toujours sujette à débat, techniquement, la mort d'une femme infectée par le VIH pendant sa grossesse ou dans le post-partum est attribuée à la grossesse si la mortalité de cette femme est augmentée par rapport à ce qui était attendu si cette même femme n'était pas tombée enceinte.

Ceci peut arriver dans deux situations : soit parce que le VIH augmente le risque des complications obstétricales, ou parce que la grossesse accélère la progression de l'infection par le VIH. (47).

#### **A. Impact de la grossesse sur la progression de l'infection à VIH (47)**

Savoir si la grossesse accélère la progression de l'infection par le VIH a une grande importance dans le choix de la femme VIH positive de procréer.

Plusieurs femmes VIH positives choisissent de procréer parce que le risque de la transmission mère enfant est très bas et parce que l'introduction des thérapies antirétrovirales leur a permis de mener une longue vie en bonne santé. Or, cette décision survient dans l'absence de données pertinentes qui répondent à la question de si cette grossesse a le potentiel d'affecter de manière négative leur santé.

Clara Calvert et Carine Ronsmans, dans une revue systématique dont le but était de voir si la grossesse influençait la progression de l'infection par le VIH ont démontré l'absence d'association significative entre la grossesse et la progression de l'infection. (47)

Cependant, il existe un facteur important dans l'interprétation des données comparant les femmes VIH positives enceintes et non enceintes. Ce facteur est appelé :

« l'effet de la femme enceinte en bonne santé ». Les femmes qui sont en bonne santé sont plus susceptibles de tomber enceinte, amenant les femmes enceintes à paraître en meilleur état de santé par rapport aux femmes non enceintes même si la grossesse a accéléré l'évolution de leur infection.

Les déductions quant à l'impact de la grossesse sur la progression de l'infection par le

VIH étaient comme suit :

- Au niveau des établissements sans accès aux ARV, toutes les estimations convergeaient pour dire que la grossesse augmentait le risque de la progression de l'infection vers le SIDA et vers la mort, mais peu d'études étaient valables pour dresser des conclusions significatives.
- Au niveau des établissements avec accès aux ARV, il n'a pas été prouvé que la grossesse accélère la progression de l'infection du VIH vers le SIDA et vers la mort.

Elle ne donne pas de diminution du taux de CD4 non plus. On n'en conclue que l'effet de la grossesse sur l'infection est atténué et que de ce fait, il n'y a pas de raison de décourager une femme séropositive en bonne santé qui désire une grossesse. Il faut néanmoins veiller à lui fournir le conseil nécessaire pour la prévention de la transmission de son infection à son bébé et à son conjoint.

Pendant la grossesse, il se produit une suppression systémique des cellules immunitaires qui pourrait augmenter la susceptibilité de la femme aux infections. C'est le cas par exemple pendant la varicelle, le paludisme, ou d'Influenza. Cependant, le manque d'une claire conceptualisation sur la façon avec laquelle la grossesse influence l'infection par le VIH nous empêche de tirer de conclusion.

## **B. Impact du VIH sur la grossesse (50,54)**

Les conséquences de l'infection par le VIH sur la mortalité de l'adulte sont bien connues mais cela n'est pourtant pas valable chez la femme enceinte et dans le post-partum.

Parmi les femmes en âge de procréer, le VIH/SIDA fait partie des principales causes de mort, et les femmes vivant au niveau de l'Afrique sub-saharienne ont le taux le plus élevé de mortalité maternelle.

Il existe un risque potentiel pour la santé de la femme séropositive si elle tombe enceinte, en particulier si son taux de numération de CD4 est faible. Elle est plus prédisposée pendant la grossesse au paludisme et à l'anémie. Le VIH accroît le risque d'un accouchement avant terme et d'un petit poids à la naissance. La femme est également plus susceptible d'être affectée par les complications de la santé reproductive telles qu'une fausse couche, l'hémorragie du postpartum, la fièvre puerpérale et les complications des césariennes et des avortements à risque. (54)

Dans une région où la prévalence du VIH parmi les femmes enceintes et dans le postpartum est à 2%, il est prédit que 11,9% de toutes les morts durant la grossesse et dans une période allant jusqu'à un an après l'accouchement seront attribuables au VIH. Ce schéma grimpe à 50,2% dans une population à 15% de prévalence.

On estime que 5% de la mortalité maternelle dans le monde et 25% de la mortalité maternelle au niveau de l'Afrique sub-saharienne est attribuable au VIH.

Un excès de mortalité attribuable au VIH parmi les femmes enceintes et pendant le postpartum a été retenu.

C Calvert et C Ronsmans dans une revue systématique incluant 23 études ont tenté d'élucider la contribution du VIH dans la mortalité des femmes enceintes. (50)

Dans l'absence de thérapies antirétrovirales, ce qui était le cas dans la majorité des études de cette revue, un nombre important de femmes infectées par le VIH va

progresser à des stades cliniques avancés du VIH/ SIDA avec comme résultat une augmentation de la mortalité.

Si toutes les femmes infectées par le VIH avaient été sous traitement antirétroviral, on aurait eu un taux de mortalité maternelle plus bas chez les femmes sous traitement antirétroviral. Cela explique que l'une des stratégies ayant pour objectif de réduire la mortalité maternelle des patientes séropositives est d'élargir l'accès aux thérapies antirétrovirales.

### **III. LA PREVENTION DE LA TRANSMISSION MERE ENFANT DU VIH**

#### **A. Qu'est-ce que la transmission mère enfant du VIH ? (64)**

La transmission mère enfant du VIH est la transmission du VIH d'une mère à son enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement. C'est également le moyen le plus répandu par lequel les enfants sont infectés par le VIH.

Les médicaments antirétroviraux ont plusieurs manières de prévenir cette infection, aussi bien pendant la grossesse qu'après l'accouchement.

Durant la grossesse, le rôle des antirétroviraux est de diminuer le taux de virus dans le corps, jusqu'à un degré indétectable. On parle alors de charge virale indétectable c'est-à-dire arrivant à un seuil minimal que les machines n'arrivent plus à détecter. En diminuant le taux de virus dans le corps, ces médicaments diminuent les chances pour qu'une femme infectée par le VIH contamine son bébé.

Les femmes enceintes prennent les médicaments antirétroviraux dans deux buts: celui de prévenir la transmission de l'infection à leur enfant et celui de protéger leur propre santé.

Les antirétroviraux passent la barrière placentaire, ce transfert d'antirétroviraux au fœtus prévient également la transmission mère enfant du VIH surtout pendant la période de l'accouchement où le nouveau-né est le plus exposé au virus contenu dans le sang maternel et dans ses autres sécrétions.

Après l'accouchement, les nouveau-nés reçoivent des médicaments antirétroviraux dans le but de les protéger contre tout virus ayant pu être transmis durant l'accouchement. (64)

Les nouvelles recommandations de l'organisation mondiale de la santé reposent sur l'initiation de la trithérapie par les antirétroviraux chez toutes les femmes enceintes ou allaitantes indépendamment de leurs stade clinique ou de leurs taux de CD4, et sur la poursuite de ce traitement toute la vie. (65)

## **B. ARV pendant la grossesse (63)**

### **1. Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)**

Les effets indésirables sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Des cas d'acidose lactique ont été décrits lors de traitements par la Didanosine et la Stavudine, désormais contreindiquées.

Les effets indésirables de la Zidovudine sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment l'anémie et la neutropénie. Les données concernant l'Abacavir ne suggèrent pas de majoration du risque d'hypersensibilité pendant la grossesse. La tolérance de

l'Emtricitabine ne semble pas différer de celle de la Lamivudine.

### **2. Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)**

La Névirapine comporte des risques plus fréquents chez les femmes que chez les hommes de toxidermie et d'hépatotoxicité lors de l'introduction du traitement (horsmonodose). Quelques cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés chez des femmes enceintes en Europe.

L'expérience de l'Efavirenz pendant la grossesse est insuffisante pour affirmer si le risque d'effets indésirables, notamment psychiatriques, est modifié par la grossesse.

### **3. Inhibiteurs de protéase (IP)**

La grossesse est un facteur de risque de diabète, lequel pourrait être accentué

par les IP, bien que les résultats des études de cohorte divergent.

#### **4. Prématurité et multithérapie.**

Le taux d'accouchement prématuré est augmenté chez les femmes recevant une multithérapie (44)

### **C. Toxicité chez l'enfant (63).**

#### **1. Passage transplacentaire.**

Lors des premières préventions de la transmission mère-enfant par Zidovudine et par Névirapine, le passage transplacentaire était un élément important de l'efficacité de cette prophylaxie. Toutefois, l'exposition aux médicaments in-utero peut être à l'origine d'effets indésirables chez le fœtus. (47, 48) L'Enfuvirtide est le seul ARV qui ne traverse pas la barrière placentaire.

#### **2. Tératogénicité.**

Le risque de malformations existe, mais n'est pas au premier plan. Le seul ARV contre-indiqué au premier trimestre pour son risque tératogène dans le dernier rapport du Professeur Philippe Morlat est l'Efavirenz. Ce risque est contesté (65,66). Une augmentation de cardiopathies congénitales associées à l'exposition à la Zidovudine a également été observée. 3) Perturbations cliniques et/ou biologiques à la naissance, réversibles après l'arrêt de l'exposition.

Une anémie macrocytaire modérée et transitoire a été observée chez le nouveau-né exposé à la Zidovudine in utero. Attendue aussi, mais dans une moindre proportion, l'hyperlactatémie asymptomatique survient chez environ un enfant sur trois, témoignant d'une altération mitochondriale induite par la Zidovudine. L'impact de cette altération mitochondriale – au-delà de l'hyperlactatémie asymptomatique – reste à définir, notamment sur le système nerveux central (69).

## **D. Quelles molécules choisir ? (63)**

Le schéma thérapeutique recommandé par l’OMS est le même que celui de l’adulte et de la femme en dehors de la période de grossesse:

- Le schéma thérapeutique préféré de première ligne en est une trithérapie à base de Tenofovir + Lamivudine ou Emtricitabine + Efavirenz.
- L’alternative thérapeutique de première ligne est soit une trithérapie à base de Zidovudine + Lamivudine + Efavirenz ou Nevirapine soit à base de Tenofovir + Lamivudine ou Emtricitabine + Nevirapine. (64)

Le choix de première intention recommandé par le groupe d’experts français dans le rapport du professeur Philippe Morlat de 2013 mis à jour en 2015 est une trithérapie comportant deux INTI et un IP associée au Ritonavir (IP/r).

Les principaux INTI actuellement disponibles sont utilisables. Les INTI de première ligne sont actuellement l’Abacavir (associée à la Lamivudine) ou le Tenofovir (généralement associé à l’Emtricitabine). La Zidovudine est utilisée en prophylaxie perpartum et néonatale et reste encore une option pendant la grossesse (associée à la Lamivudine) malgré ses toxicités connues, car elle dispose de la plus grande expérience clinique, et ce d’autant qu’un récent essai clinique randomisé non encore publié a montré un taux plus faible de complications néonatales avec ZDV/LAM qu’avec TDF/FTC (70).

Les principales IP/r sont utilisables. L’Atazanavir/r et le Darunavir/r sont maintenant les plus utilisés et ont fait l’objet de plusieurs études observationnelles à défaut d’essais randomisés comparatifs (71–74). Le Lopinavir/r présente l’inconvénient d’une moins enregistrée bonne tolérance digestive, mais a été le mieux étudié chez la femme enceinte et reste donc envisageable. Comme en dehors de la grossesse, il est recommandé de toujours associer le

Ritonavir aux IP pour obtenir des concentrations plasmatiques efficaces. La

forme sirop du

Lopinavir est contre-indiquée en raison de sa teneur en alcool.

Concernant les INNTI, l'Efavirenz peut être utilisé à partir du 2<sup>e</sup> trimestre, notamment en combinaison fixe avec TDF/FTC. Dans un grand essai clinique randomisé comparatif (56), une trithérapie à base d'Efavirenz a montré une efficacité et tolérance comparable aux trithérapies à base de Lopinavir/r ; elle est largement utilisée dans le monde. Le groupe d'experts français, contrairement à l'OMS (63,64), maintient sa contre-indication au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse en raison de la suspicion de risque tératogène.

Les recommandations de l'OMS diffèrent de celles du groupe d'experts français, elles ne contre indiquent pas l'utilisation de l'Efavirenz et ce même pendant le premier trimestre de grossesse. (75)

## **E. Les principales situations thérapeutiques (63).**

### **1. La femme enceinte est déjà sous traitement.**

Lorsque le traitement est efficace (charge virale plasmatique < 50 copies/mL) et bien toléré, il n'y a pas lieu de l'interrompre. Aucun changement n'est nécessaire si les ARV utilisés font partie des traitements de première intention chez la femme enceinte.

### **2. La femme enceinte ne reçoit pas de traitement antirétroviral**

Au vu des données actuelles, il faut débiter le traitement le plus tôt possible, de préférence avant la conception ou dès le 1<sup>e</sup> trimestre, sauf situations particulières.

Le prescripteur doit s'assurer que la patiente l'a compris et a accepté de le prendre régulièrement au moins jusqu'à l'accouchement.

### **3. Cas des femmes ayant une charge virale spontanément basse.**

La monothérapie de Lopinavir/r est une alternative possible à la trithérapie tout en limitant l'exposition aux INTI.

Ce choix est réservé à des cas particuliers, non-progresseurs ou à des femmes

ayant une charge virale spontanément très faible, discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La monothérapie de Zidovudine, longtemps utilisée et toujours recommandée dans certains pays, ne fait plus partie des recommandations ni de l'OMS ni des recommandations françaises pour les femmes infectées par le VIH-1, de même que les bithérapies d'INTI.

L'option de différer le traitement (pour le débiter entre 14 SA et 26 SA), qui a été une pratique courante dans le passé, est désormais déconseillée.

Dans les cas particuliers où la charge virale est spontanément indétectable, après avoir exclu une infection par le VIH-2, un laboratoire expert doit être sollicité pour effectuer une quantification à l'aide d'une technique différente.

#### **4. Prise en charge tardive.**

Qu'il s'agisse d'une femme non ou mal suivie, dépistée tardivement, ou non traitée, ces situations à haut risque nécessitent la mise en route rapide d'un traitement dont le degré d'urgence dépend du terme.

- Au 3ème trimestre, le traitement sera débuté sans retard après un test de confirmation VIH et l'information de la femme.
- A l'approche du terme, le traitement peut être débuté rapidement après le dépistage en informant la patiente, sans attendre les résultats du bilan immunovirologique.
- Un court délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant pour accepter l'accouchement par voie basse et il faut donc proposer une césarienne avec perfusion de Zidovudine et un renforcement de la prophylaxie chez l'enfant.
- En cas de dépistage par un test VIH rapide pendant le travail, une perfusion de

Zidovudine doit être associée à l'administration de Névirapine en monodose chez la mère. Pour éviter le risque de résistances, il est important de prescrire une multithérapie qui doit être poursuivie au moins 2 semaines en post-partum, même si elle n'est pas poursuivie au long cours. Dans tous les cas où le traitement est débuté trop tardivement pour obtenir un contrôle virologique, il est recommandé de réaliser une césarienne sous perfusion de Zidovudine et d'intensifier le traitement postexposition par une trithérapie chez l'enfant.

#### **5. Défaut de contrôle virologique**

Lorsque la CV maternelle reste  $> 50$  copies/ml autour de 36 SA chez une femme qui a débuté le traitement antirétroviral pendant sa grossesse, il faut tenter d'optimiser le traitement. Les raisons doivent être analysées avec la patiente, comme en dehors de la grossesse : observance, interactions médicamenteuses ou avec d'autres produits. Le traitement maternel sera modifié ou intensifié selon les résultats des dosages des ARV et du test génotypique de résistance demandés en urgence.

#### **6. Situations d'échec thérapeutique**

Il s'agit le plus souvent de difficultés d'observance. La discussion avec la patiente, les dosages plasmatiques des ARV et le génotypage de résistance aideront à préciser les raisons de l'échec. Le traitement doit être changé sans attendre, tous les médicaments ARV sont utilisables. En cas de vomissements favorisés par la grossesse, les antiémétiques peuvent améliorer l'absorption des médicaments.

#### **7. Primo-infection pendant la grossesse**

En cas de primo-infection au cours de la grossesse, le risque de transmission est très élevé, compte tenu du haut niveau de charge virale. Cette situation impose la mise en place immédiate d'une combinaison antirétrovirale puissante, sans attendre le résultat du test génotypique de résistance qui doit être systématiquement effectué.

## **8. Infections opportunistes**

Le Cotrimoxazole doit être utilisé pour la prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose chez les femmes enceintes ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> ou à 15%. Les indications des autres prophylaxies sont exceptionnelles aujourd'hui chez les femmes enceintes, et les médicaments seront discutés au cas par cas.

## **9. Initiation de traitement en cas de déficit immunitaire sévère**

En cas de grossesse chez une femme non traitée ayant un déficit immunitaire sévère, l'introduction du traitement est urgente pour la santé de la mère. Cette situation peut nécessiter le recours à un traitement intensifié comme en cas de primo-infection, si la charge virale initiale est très élevée. Elle comporte un risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, à dépister en cas de signes cliniques compatibles.

## **10. Interruption médicale de grossesse**

L'interruption de grossesse pour motif maternel est possible, après une demande exprimée par la femme, lorsque la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme.

## **11. Co-infection VIH-VHC**

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

## **12. Co-infection VIH-VHB**

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

## **13. Prévention de la transmission mère-enfant du VIH-2**

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

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

## **F. Suivi biologique d'une femme enceinte infectée par le VIH-1 (63)**

### **1. Avant initiation du traitement pendant la grossesse :**

- Bilan préthérapeutique comportant : lymphocytes CD4, charge virale VIH, génotype de résistance, hémogramme, transaminases, phosphatases alcalines, créatininémie, glycémie à jeun ; cholestérol total, cholestérol HDL et LDL, TG, TP et TCA.
- Sérologies CMV, VHA, VHB, VHC, syphilis, sérologies toxoplasmose et rubéole.

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

- Suivi mensuel : charge virale VIH, hémogramme, transaminases, créatininémie et bandelette urinaire.
- Suivi trimestriel : lymphocytes CD4.
- Suivi au 6e mois (24–28 SA) : HGPO 75 gr.
- Dosages des concentrations plasmatiques des ARV : à discuter au cas par cas ; recommandés si la charge virale VIH n'est pas indétectable au 3e trimestre de la grossesse.

## G. Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases

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

## H. Prophylaxie pendant l'accouchement (63)

La perfusion de Zidovudine diminue le risque de transmission lorsque la mère n'a pas eu de traitement antirétroviral pendant la grossesse et lorsque la charge virale maternelle est élevée à l'accouchement (76). En revanche, il n'est pas noté de bénéfice supplémentaire de la perfusion de Zidovudine chez les femmes qui ont une charge virale faible à l'accouchement ( $< 400$  copies/ml). Il est recommandé d'utiliser une perfusion de Zidovudine lorsque la charge virale est  $> 400$  copies/ml au bilan de 34–36 SA, mais pas lorsque celle-ci est  $< 50$  copies/ml, sauf complication obstétricale. Dans les cas où la charge virale est comprise entre 50 et 400 copies/ml, la décision se fera au cas par cas après discussion pluridisciplinaire du dossier.

Les complications obstétricales au cours desquelles il faut envisager une perfusion de Zidovudine sont les chorioamniotites, les hémorragies antépartum, l'accouchement prématuré.

La consigne pour l'équipe obstétricale est d'administrer cette perfusion d'AZT en cas de doute.

L'indication de la Névirapine intra-partum se limite aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement.

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

## **I. Conduites à tenir obstétricales (63)**

### **1. Choix du mode d'accouchement.**

Le rôle protecteur de la césarienne programmée a été établi avant l'ère des multithérapies.

En revanche, le risque de transmission chez des femmes ayant une charge virale contrôlée n'est pas lié au mode d'accouchement (75,76). Il est impossible de définir un seuil de charge virale au-dessus duquel la césarienne programmée peut être bénéfique, ce qui explique la divergence entre les diverses recommandations : 50 copies/ml dans les recommandations britanniques, < 400 copies/ml dans les recommandations françaises de 2013 et < 1 000 copies/ml dans les recommandations américaines. (63)

- En cas de charge virale >400 copies/ml, une césarienne est recommandée à 38-39 SA.
- En cas de charge virale < 50 copies/ml, l'accouchement par voie basse est recommandé (en l'absence de contre-indication obstétricale).
- Lorsque la charge virale plasmatique est entre 50 et 400 copies/ml à 36 SA, une discussion au cas par cas est nécessaire.

Indépendamment des causes obstétricales, aucun bénéfice de la césarienne n'est démontré une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. Chez une femme dont la charge virale est mal contrôlée en début de travail ou après une rupture prématurée des membranes, la décision d'une césarienne en urgence semble justifiée seulement si l'accouchement ne paraît pas proche.

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

## **2. Manœuvres**

Classiquement, sont contre-indiquées la version par manœuvres externes, l'amnioscopie, ainsi que la mesure du pH ou la pose d'électrodes au scalp. La réalisation d'une version par manœuvres externes est envisageable si la charge virale maternelle est  $< 50$  copies/mL au long cours, en tenant compte de la localisation placentaire.

## **3. Accouchement prématuré**

Le risque de TME pourrait être augmenté en cas d'accouchement avant 33 SA. Il est possible que des facteurs physiopathologiques favorisent à la fois la prématurité et l'exposition périnatale au VIH. Les données actuelles semblent indiquer que ce risque est surtout attribuable au délai bref depuis la mise sous traitement antirétroviral.

## **4. Rupture prématurée des membranes**

L'attitude dépend avant tout de l'âge gestationnel.

- À terme, l'extraction est conseillée par déclenchement si les conditions obstétricales et virologiques sont favorables, par césarienne si la charge virale n'est pas contrôlée ou si les conditions obstétricales sont défavorables.
- De même, à partir de 34 SA, les experts recommandent le déclenchement ou la césarienne, car les conséquences pour l'enfant d'une éventuelle infection par le VIH sont supérieures à celles de la prématurité modérée.
- Avant 34 SA, plus le terme est précoce, plus il est légitime de retarder la

naissance pour éviter une grande prématurité. La décision doit tenir compte du contrôle virologique et du degré de prématurité. En effet, contrairement aux études avant l'ère des multithérapies, les données de cohortes récentes chez les femmes traitées par ARV ne montrent pas d'augmentation du risque de transmission en fonction de la durée de rupture des membranes. La décision doit tenir compte du contrôle virologique et du degré de prématurité (59, 60). En cas d'expectative, la corticothérapie de maturation et l'antibiothérapie sont systématiques ; l'extraction s'impose au moindre signe de chorioamniotite.

### **5. Déclenchement.**

Les experts français recommandent que la maturation-déclenchement soit réservée aux situations où la charge virale plasmatique est  $< 50$  copies/ml depuis plusieurs semaines.

### **6. Amniocentèse.**

L'amniocentèse ne semble pas majorer le risque de TME lorsque la femme est traitée par ARV (77). Chez une femme non encore traitée, le traitement antirétroviral doit être débuté avant l'amniocentèse ; un délai d'au moins 2 semaines est conseillé. La biopsie de trophoblaste est déconseillée en raison des échanges sanguins plus importants que pour une amniocentèse.

### **7. Cerclage du col utérin**

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

## **J. Allaitement**

L'allaitement maternel reste contre-indiqué malgré l'accumulation de données en Afrique sur le faible risque de transmission de l'allaitement sécurisé par un traitement ARV chez la mère ou bien chez l'enfant pendant toute la durée de

l'allaitement (78). L'allaitement artificiel demeure la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale par l'allaitement, et contrairement aux pays à ressources limitées, il ne pose pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays industrialisés.

### **K. Suivi de la femme dans le post-partum (63)**

Il est recommandé de poursuivre le traitement antirétroviral après l'accouchement quel que soit le nombre de lymphocytes CD4.

Actuellement, l'OMS recommande le même schéma thérapeutique pour tous les adultes, hommes et femmes, que la femme soit enceinte ou non, à débiter le plus tôt possible quel que soit le stade clinique et le taux de CD4, et à poursuivre toute la vie. Ce nouveau schéma thérapeutique simplifie la prise thérapeutique et pourrait améliorer l'observance des patients.

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

### **L. Prise en charge du nouveau-né (63).**

Les objectifs de cette prise en charge sont :

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

## 1. Nouveau-né à terme à faible risque d'infection

Selon les recommandations de l'OMS :

- Les nouveau-nés dont les mères reçoivent une thérapie antirétrovirale et qui allaitent au sein doivent recevoir une prophylaxie à base de Névirapine une fois par jour pendant 6 semaines.
- Si le nouveau-né reçoit un allaitement artificiel exclusif, il devrait recevoir 4 à 6 semaines de prophylaxie à base de Névirapine une fois par jour ou bien à base de zidovudine deux fois par jour. (80)

Sont inclus dans cette situation les nouveau-nés à terme dont les mères ont reçu un traitement antirétroviral efficace durant la grossesse avec une charge virale plasmatique à l'accouchement  $<400$  copies/ml (81) et dont l'accouchement s'est déroulé sans complication.

La Zidovudine pendant 4 semaines est le traitement préventif le plus utilisé. Chez le nouveau-né à terme, le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans les 12 premières heures de vie, par voie orale à la dose de 2 mg/kg toutes les douze heures pendant les deux premières semaines, puis à la dose de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant les deux semaines suivantes. Le calcul de dose s'effectue sur le poids de naissance sans adaptation ultérieure lors de la prise de poids. La voie intraveineuse peut être utilisée si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale (1,5mg/kg toutes les douze heures initialement puis à partir de J15, 3 mg/kg toutes les douze heures). En cas de nécessité de traitement par voie IV, la Zidovudine est la seule molécule antirétrovirale utilisable en prophylaxie. (63)

Dans un contexte d'utilisation de plus en plus large de la Névirapine en prévention postnatale en particulier dans les pays à ressources limitées (recommandation OMS 2013), cette molécule constitue une alternative intéressante à la Zidovudine qui était jusqu'à présent la molécule de référence. Son profil favorable de

toxicité sur une courte période d'administration (82) et sa facilité d'administration en une prise journalière chez le nouveau néplaident en faveur de son utilisation en première ligne de prophylaxie dans le contexte d'un faible risque d'infection. Enfin, le taux très faible de transmission mère-enfant relativise le risque important de sélection d'une mutation de résistance sous Névirapine en cas d'infection du nouveau-né. La posologie s'appuyant sur les doses recommandées par l'OMS (2013) dans le cadre de l'allaitement sécurisé est d'une dose de 15 mg/jour pour un poids  $\geq 2,5$  kg, de 10 mg/jour pour un poids  $\geq 2$  et  $< 2,5$  kg et de 2 mg/kg/jour en cas de poids de naissance inférieur à 2 kg.

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

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

Selon les dernières recommandations de l'OMS :

- Les nouveau-nés de mères séropositives qui ont un risque élevé de contracter le VIH-1 devraient recevoir une prophylaxie à base de Zidovudine et de Névirapine pour les 6 premières semaines de vie, qu'ils soient allaités au sein ou par un allaitement artificiel exclusif.
- Les nouveau-nés allaités au sein qui ont un risque élevé de contracter le VIH-1, devraient continuer la prophylaxie pour 6 semaines additionnelles avec un total de 12 semaines de prophylaxie en utilisant soit la Zidovudine et la Névirapine ou la Névirapine seule.

Selon l'OMS, les nouveau-nés à haut risque d'acquisition du VIH sont ceux :

- Nés de femmes séropositives qui ont reçues moins de 4 semaines de thérapies antirétrovirales au moment de l'accouchement.
- Nés de femmes séropositives avec une charge virale supérieure à

1000copies/ml dans les 4 semaines avant l'accouchement si la charge virale est disponible.

- Nés de femmes ayant une primo-infection à VIH durant la grossesse ou la période d'allaitement au sein.
- Identifiés pour la première fois durant la période du post-partum avec ou sans un test prénatal négatif. (71)

### **3. Nourrissons de mères infectées par le VIH-2**

Le taux de transmission du VIH-2 est faible en dehors de tout traitement préventif, cependant, les experts recommandent par analogie avec le VIH-1 la prévention par la zidovudine pendant 4 semaines chez le nouveau-né, associé à la prévention pendant la grossesse et l'accouchement.

## **M. Prise en charge initiale du nouveau-né – prophylaxie des infections opportunistes- vaccinations (63)**

### **1. Prise en charge en salle de travail**

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

### **2. Prophylaxie anti-infectieuse et vaccinations**

L'OMS recommande la prophylaxie par le Cotrimoxazole pour les nouveau-nés exposés au VIH-1. Elle doit être commencée de la 4ème ou la 6ème semaine de vie et

être poursuivie jusqu'à ce que l'infection par le VIH soit exclue. (64)

Le calendrier vaccinal en vigueur doit être mis en vigueur. Il doit être renforcé par une injection supplémentaire à 3 mois de vaccin anti-pneumococcique conjugué.

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

### **3. Diagnostic de l'infection à VIH chez le nouveau-né et le petit enfant**

Le diagnostic virologique repose sur la détection du génome viral puisque la présence d'anticorps maternels empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. La recherche du virus peut se faire par PCR ADN-VIH-1 à partir des cellules sanguines, ou par PCR ARN-VIH-1 plasmatique sur le plasma sanguin. La sensibilité diagnostique de ces deux marqueurs est équivalente en l'absence de traitement. Pour poser le diagnostic d'infection à VIH chez le nouveau-né, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs, quels que soient la technique utilisée et le moment des prélèvements.

Inversement pour affirmer l'absence d'infection, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois dont l'un réalisé au moins un mois après arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, et ce quelle que soit la durée réelle du traitement et quelle que soit la méthode utilisée. Les prélèvements précoces effectués dès la naissance et les premiers jours de vie sont informatifs en cas de résultats positifs, ils permettent notamment d'affirmer une infection in utero.

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

En cas de traitement préventif de la TME par multithérapie, la sensibilité des tests diagnostiques est moins bonne et tant que l'enfant reçoit un traitement

antirétroviral, le diagnostic d'infection est difficile, car si la primo-infection de l'enfant a lieu malgré les traitements, cette primo-infection est «masquée» par les antirétroviraux et le niveau d'infection de l'enfant est alors très faible. Dès l'arrêt du traitement de l'enfant, la réplication virale reprend et le diagnostic est alors plus facile. Il faut donc deux prélèvements négatifs après la période de traitement pour considérer définitivement un enfant comme non infecté, quelle que soit la méthode utilisée.

# ETUDE PRATIQUE

# OBJECTIFS

## **I. Objectif général**

Décrire la prise en charge de l'infection VIH/SIDA sur grossesse dans le service gynéco obstétrique II au CHU Hassan II de FES

## **II. Objectifs spécifiques**

- Déterminer la prévalence du VIH /SIDA chez les gestantes qui consultent au service gynéco obstétrique II au CHU Hassan II de FES.
- Déterminer le profil sociodémographique des patientes.
- Déterminer le pronostic maternel et foetal.
- Proposer des recommandations pour améliorer la prise en charge des patientes et leurs enfants.

# METHODOLOGIE

## **I. Cadre d'étude**

Ce travail s'est déroulé au service gynéco -obstétrique II du CHU Hassan II de FES

## **II. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude longitudinale et descriptive portant sur 22 dossiers.

## **III. Période d'étude**

L'étude s'est déroulée du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 31 Décembre 2016 ; soit une durée de 7 ans.

## **IV. Population d'étude :**

Toutes les femmes enceintes vues lors des consultations prénatales ou en salle de travail dans le service gynéco obstétrique II du CHU de FES.

## **V. Echantillonnage :**

### **1. Critère d'inclusion :**

- Les patientes antérieurement connues séropositives, suivies ou pas, sous traitement antirétroviral ou pas, chez qui le diagnostic de grossesse a été porté secondairement.
- Les patientes enceintes non connues séropositives chez qui la séropositivité a été découverte à l'occasion d'un dépistage durant la grossesse.

### **2. Critère de non inclusion :**

- Les Femmes enceintes vues en CPN en dehors de la période d'étude
- Les Femmes se présentant pour autre motif (consultation gynécologique).
- Refus de participer à l'enquête.

### **3. Taille de l'échantillon :**

Il est constitué de :

- **6580** gestantes ayant effectué la consultation prénatale du 1<sup>er</sup> Janvier 2010

au 31 Décembre 2016.

- 22 gestantes ont été déclarées séropositives

#### **4. Variables mesurées.**

- La prévalence
- Les caractéristiques sociodémographiques
- Les antécédents gynéco-obstétricaux et médicaux
- Le suivi de la grossesse
- Le statut sérologique VIH et les stades cliniques OMS
- Le taux de CD4
- Le mode d'accouchement
- Le suivi du nouveau-né.

#### **5. Collecte des données et sources des données :**

La collecte à été faite en utilisant une fiche d'enquête complète par les renseignements du carnet de CPN et du registre d'accouchement.

#### **6. Saisie et analyse des données :**

Les données ont été saisies sur microsoftword et analysés sur épi info version 6 FR.

# RESULTATS

## **I. LES DIFFICULTES DE L'ETUDE**

- La non disponibilité de salle spécifique pour la PTME.
- Rupture du réactif de la CV pendant certains périodes.
- La mauvaise organisation dans la prise en charge des parturientes.
- La mauvaise volonté dans le comportement de certaine gestante.

## **II. Prise en charge maternelle et néonatale :**

### **1. Prise en charge maternelle :**

Toutes les données ont été discutés entre les gynécologues obstétriciens, les internistes et les pédiatres.

La prise en charge de ces patientes et de leurs nouveau-nés s'est faite selon les recommandations en vigueur.

- Les patientes préalablement connues séropositives, suivies et sous traitement antirétroviral chez lesquelles une grossesse a été diagnostiquée secondairement ont continué leur traitement avec une adaptation thérapeutique. Un suivi clinique, biologique et immunovirologique a été entrepris. Cette adaptation s'est faite avant les recommandations actuelles.
- Les patientes connues séropositives, qui n'étaient pas sous traitement antirétroviral, ont été mises sous traitement antirétroviral.
- Les patientes enceintes non connues séropositives ont été référées pour prise en charge après qu'un dépistage motivé par la grossesse est revenu positif. Un traitement adapté par les antirétroviraux après confirmation de l'infection a été commencé dans les plus brefs délais.

Toutes ces patientes ont reçu des informations complètes, ainsi que des directives et des conseils pour éviter le risque de la transmission mère enfant.

Un courrier pour informer de l'état de la patiente a été envoyé aussi bien au gynécologue qui suit la grossesse de la patiente qu'au pédiatre spécialiste des

maladies infectieuses chargé de prendre en charge le nouveau-né, et un suivi interdisciplinaire a été instauré. Après l'accouchement, une adaptation du traitement antirétroviral a été faite si nécessaire et la patiente a continué le suivi de son infection rétrovirale au sein du pôle de référence de prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

## **2. Prise en charge et suivi du nouveau-né.**

Les patientes connues séropositives chez lesquelles le diagnostic de la grossesse a été porté secondairement et celles chez lesquelles le dépistage du VIH a été fait de manière précoce pendant la grossesse ont pu bénéficier d'une consultation prénatale chez un pédiatre spécialisé en matière de PTME.

Le nouveau-né a pu bénéficier d'une prise en charge dès la naissance.

Un lavage au savon ou au virucide a été fait à chaque fois que l'équipe obstétricale était au courant du statut virologique de la femme, et l'allaitement maternel a été proscrit au profit d'un allaitement artificiel.

Une recherche de virus par PCR ARN-VIH a été faite à la naissance, à 3 mois de vie, à 6 mois, à 9 mois, à 12 mois et à 18 mois de vie. Toute PCR positive est contrôlée immédiatement pour vérifier la contamination. Le statut infectieux final est déterminé par une sérologie ELISA réalisée à l'âge de 18 mois.

Un traitement par la Zidovudine a été instauré à la naissance et jusqu'à 4 à 6 semaines de vie avec un relai par le Cotrimoxazole continué jusqu'à ce qu'à l'exclusion de l'infection rétrovirale du nouveau-né

## **III. PREVALENCE**

Pendant la période d'étude, 8134 gestantes ont effectué la consultation prénatale.

22 as positifs soit une fréquence de 0,27 % du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 31 Décembre 2016.

#### IV. CARACTERISTIQUES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

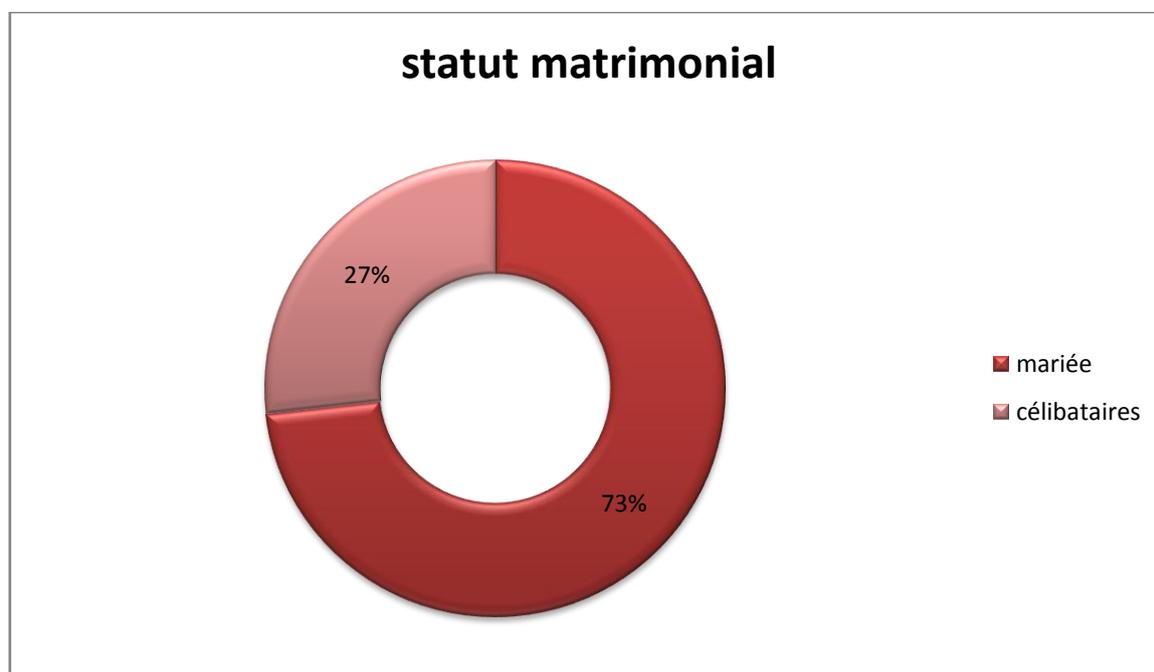
L'âge moyen de nos gestantes était de 25,90 ans, avec des extrêmes d'âge de 19 et 38 ans. 4 patientes étaient originaires d'Afrique noire.

La majeure partie des femmes séropositives était non instruites où au plus avait un niveau primaire.

Ces taux des femmes non scolarisées ont certainement joué un rôle prépondérant dans la compréhension et l'adhésion des femmes aux activités de PTME.

**Tableau1** : Répartition des gestantes selon les tranches d'âge.

Tranche d'age	Effectif	Pourcentage
Inf ou égal à 19 ans	4	18,18 %
20 – 35 ans	16	72,72%
Sup 35 ans	2	9,10%
Total	22	100%



**Figure 4** : Répartition des gestantes selon le statut matrimonial

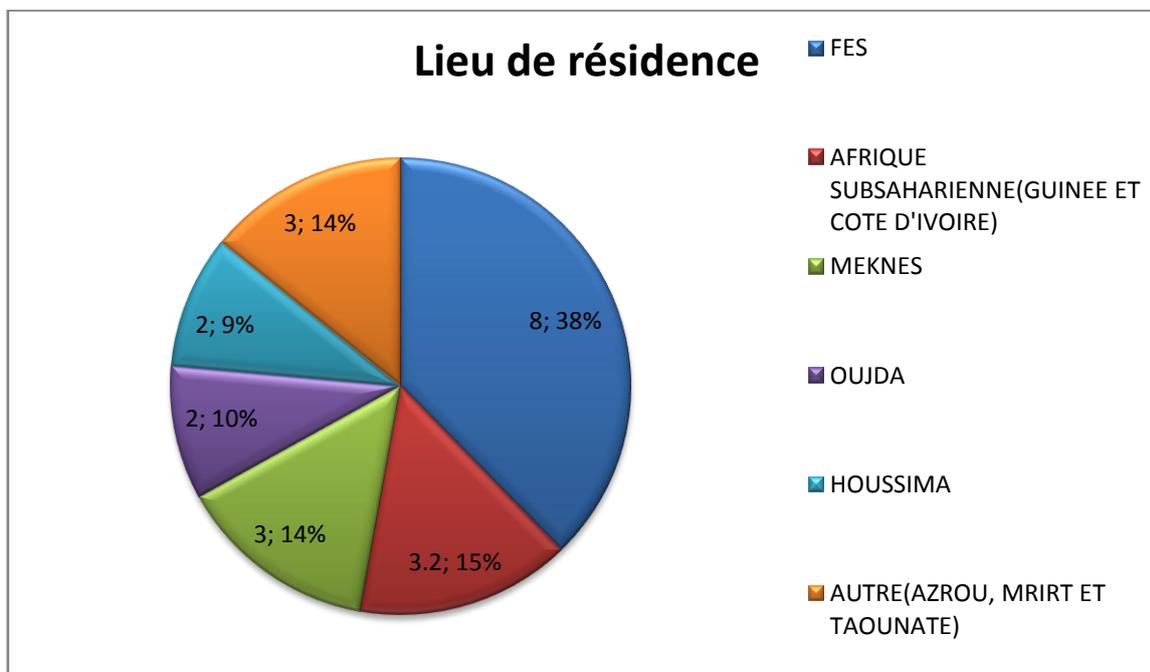


Figure 5 : Répartition des gestantes selon le lieu de résidence.

## V. LES ANTECEDENTS

Les primigestes dominent notre série avec 54,54% suivie des paucigestes avec 31 %. La parité moyenne est de 0,72. Ceci explique que la population jeune constitue la couche la plus vulnérable.

Le mode de contamination était très majoritairement sexuel. Cinq patientes avaient des rapports sexuels multiples non protégés. Douze patientes (54 %) ont appris leur séropositivité Pour le VIH à l'occasion de cette grossesse.

Tableau2 : Répartition des gestantes selon la gestité

Gestité	Effectif	Pourcentage
Primigeste	12	54,54%
Paucigeste	7	31%
Multi geste	3	15%
Total	22	100%

## VI. EXAMENS CLINIQUES

La majorité de nos gestantes avaient un poids supérieur à 50kg. Cela s'explique par le fait que la majeure partie de nos gestantes sont vues à un stade clinique moins avancé.

Seulement 9 % de nos gestantes étaient au stade 3 de la classification de l'OMS.

Les femmes étaient le plus souvent asymptomatiques (stade A1 68,18 %, A2 22,7 %, A3 9 %).

Les complications materno-foetales ont été dominées par les fausses couches et les infections urinaires.

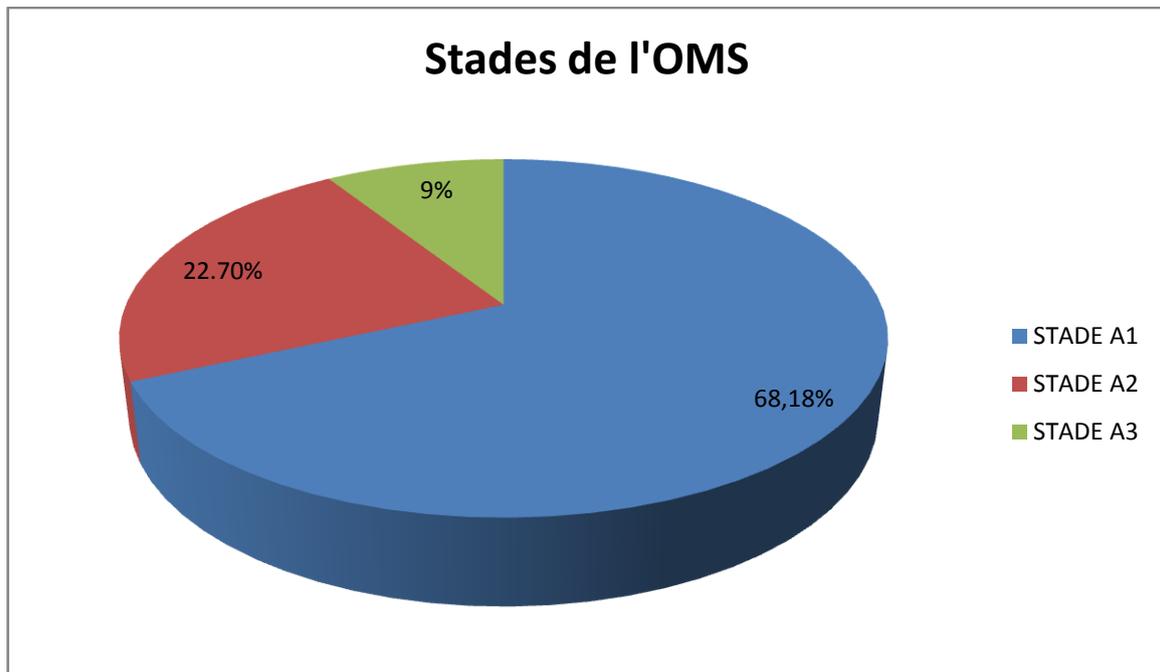


Figure 6: Répartition des patientes selon les stades de l'OMS

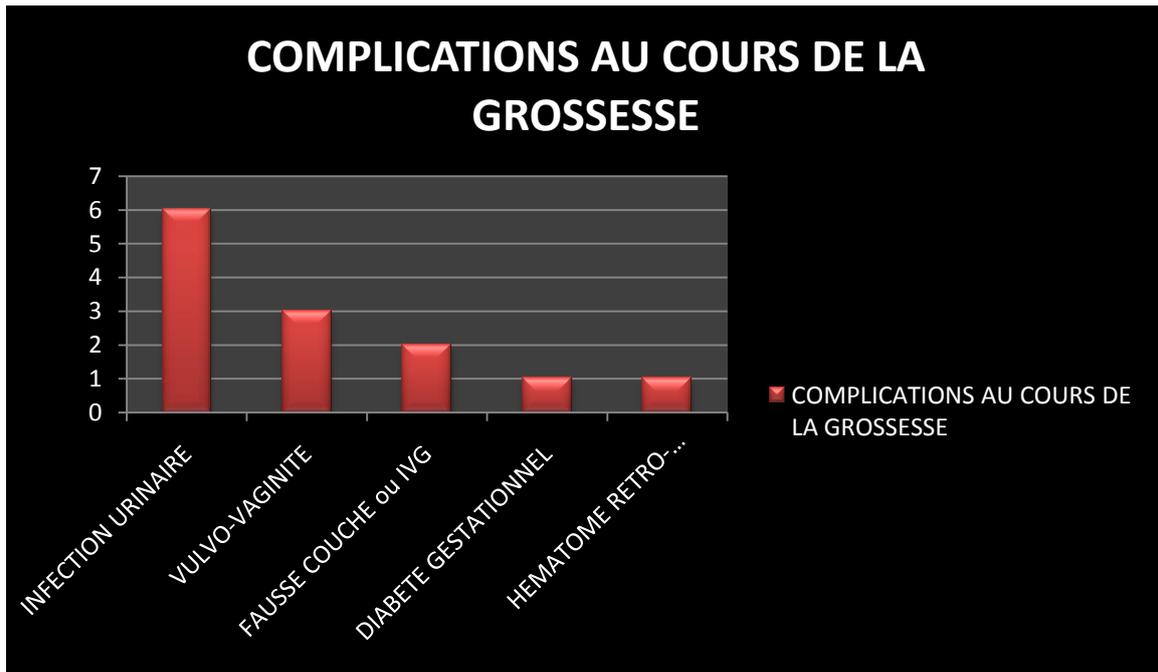
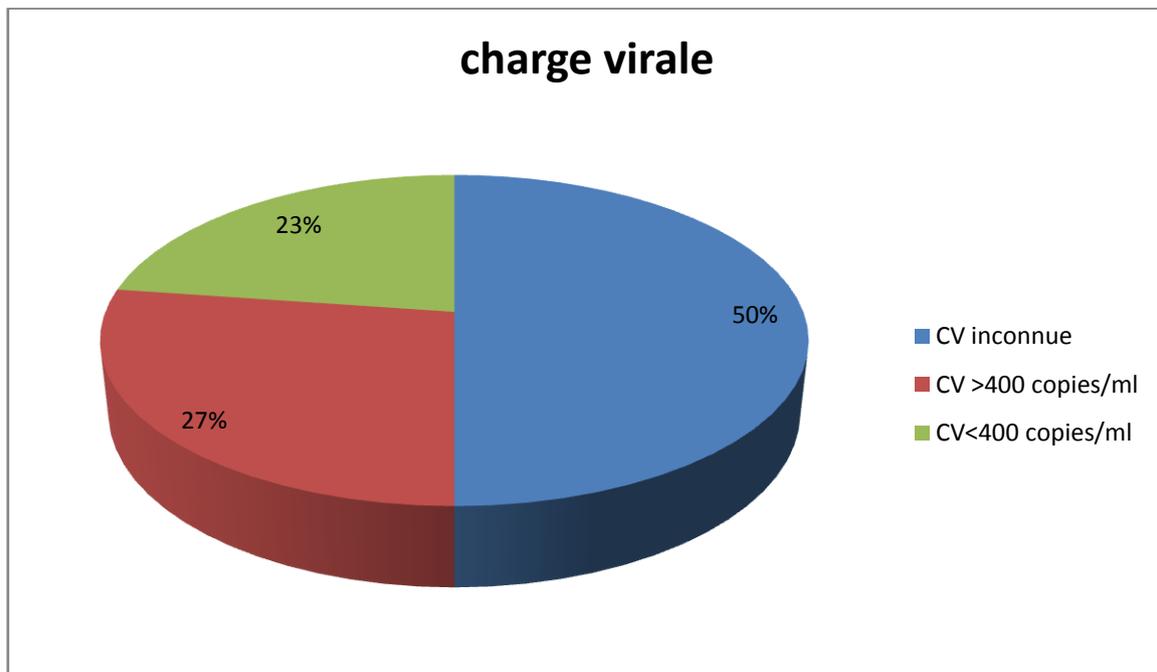


Figure7 : Répartition des patientes selon les complications

## VII. EXAMENS PARACLINIQUES ET TRAITEMENT

À terme, la CV a été inconnue (problème de réactif ou patientes non suivies) chez 4 patientes d'où l'indication de césarienne d'emblée chez elles, alors qu'elle était indétectable ou  $< 400$  copies chez 6 patientes, tandis que  $CV > 400$  copies chez 5 patientes.

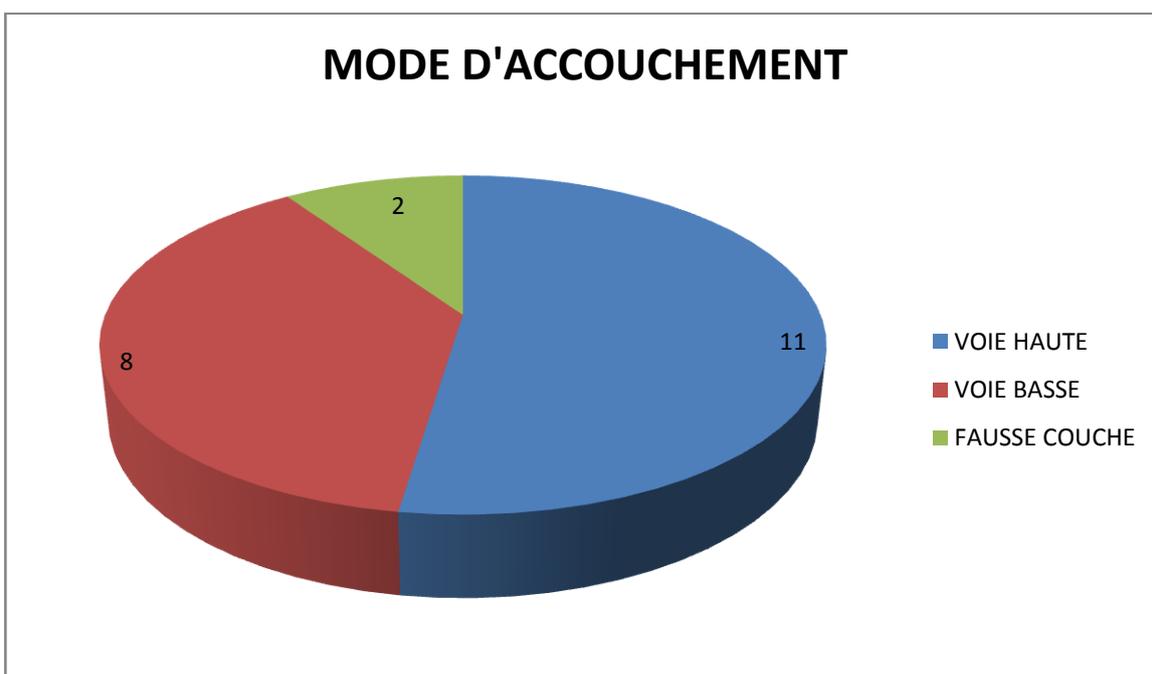
Le traitement antirétroviral reposait sur la trithérapie (AZT+3TC+IP) CHEZ TOUTES NOS PATIENTES.



**Figure8** : Répartition des patientes selon la charge virale

## VIII. ACCOUCHEMENT

11 patientes ont accouché par voie haute, (dont 3 pour des indications obstétricales). 8 femmes ont accouché par voie basse, il y avait deux fausses couches, 2 patientes ont été perdues de vue ( avortement clandestin ?).



**Figure 9**: Répartition des gestantes selon le moded'accouchement

## **IX. PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NÉ**

Tous les nouveau-nés ont bénéficiés de la prophylaxie ARV expliquant la bonne observance dans la prise en charge pour réduire le risque infectieux. Cette prophylaxie ARV a été rendue possible grâce à l'implication des plus hautes autorités, qui ont fait de cette pandémie, une priorité.

Concernant le type d'alimentation des nouveaux-nés de mères séropositives, le choix a été porté sur l'allaitement artificiel exclusif.

# DISCUSSION

# **I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES**

## **A. Prévalence :**

### **1. Dans le monde**

En 2014 :

- 17,4 millions de femmes étaient infectées par le VIH soit une proportion de 47% des personnes globalement infectées dans le monde.
- 73% de toutes les femmes enceintes infectées par le VIH avaient accès aux traitements par les ARV avec comme résultat une diminution de 58% des nouvelles infections de l'enfant en comparaison avec l'an 2000.

La transmission materno-fœtale du VIH englobe 90% des causes de l'infection par le VIH chez l'enfant.

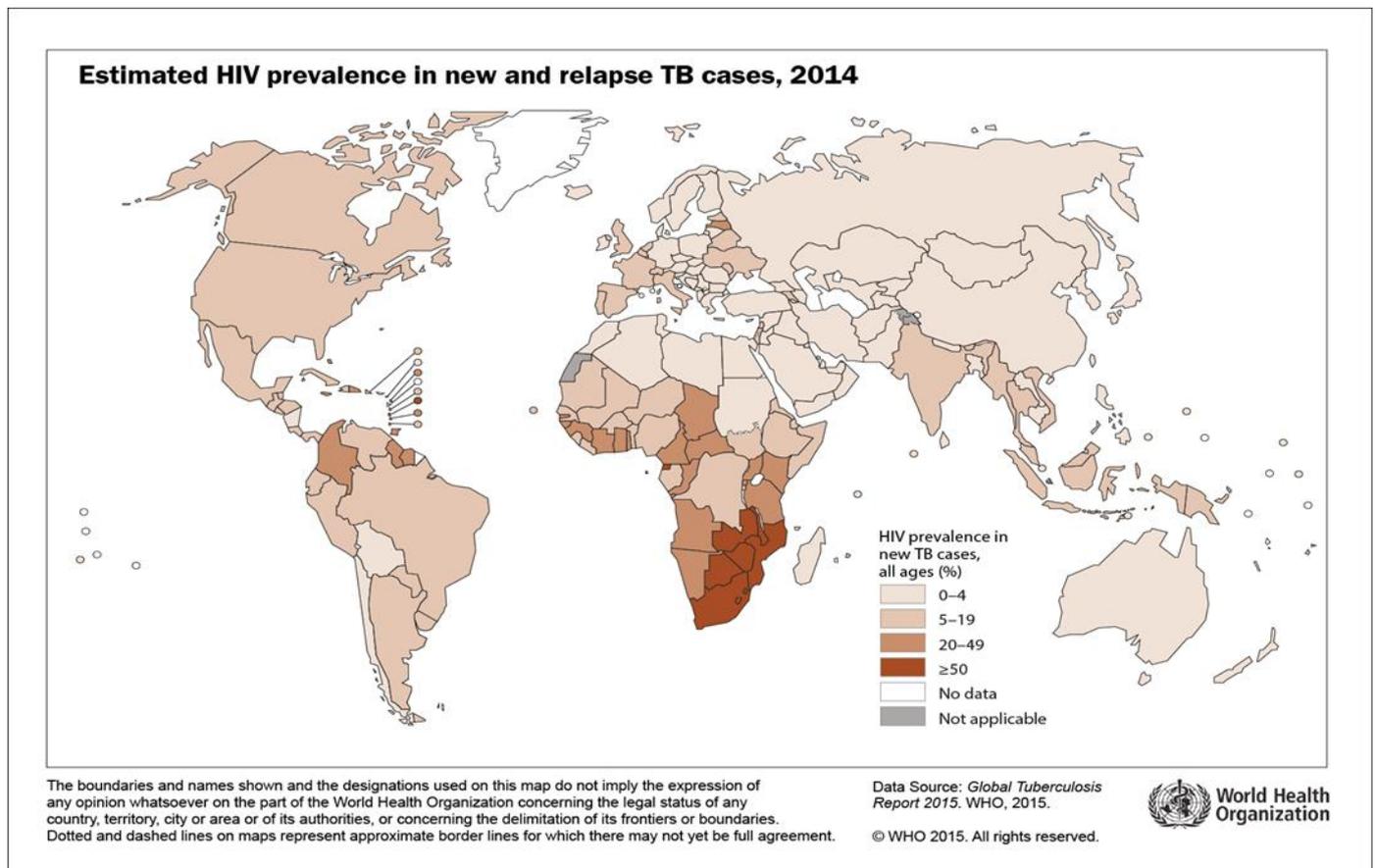
En 2014 et partout dans le monde:

- 2,6 millions des personnes globalement infectées par le VIH étaient des enfants soit une proportion de 7% de l'ensemble de la population infectée.
- 32% de tous les enfants avaient accès aux traitements par les ARV, en comparaison avec 14% en 2010.
- 220 000 enfants ont été nouvellement infectés par le VIH en 2014, dont 190 000

vivaient dans l'Afrique subsaharienne en comparaison avec 520 000 en 2000 et dans le monde.

- 150 000 enfants y ont succombé.

Depuis l'an 2009, il y a eu une diminution de 48% des nouvelles infections à VIH de l'enfant au niveau des 21 pays prioritaires du plan mondial pour éliminer les nouvelles infections à VIH chez les enfants à l'horizon 2015 et pour maintenir leurs mères en vie.



**Figure 3 :** Épidémiologie de l'infection au VIH. Distribution du nombre d'individus vivant avec le VIH à travers le monde. Tirée de : Rapport ONUSIDA 2015

## 2. Au Maroc : (84)

La prévalence du VIH au Maroc reste faible et relativement stable chez la population générale (autour de 0,14%) et chez les femmes enceintes (0,1%).

Le nombre de personnes estimées vivant avec le VIH était de 31 000 dont 50% étaient des femmes en fin 2013 alors que le nombre total cumulatif de cas de VIH/SIDA notifiés depuis 1986 s'élève à 8705.

- Parmi la totalité des personnes infectées au Maroc en fin 2013 : 8500 étaient des femmes et entre 500 et 1000 étaient des enfants.
- Le nombre de personnes vivant avec le VIH sous traitement ARV a augmenté de 4047 en 2011 à 6464 en 2013.
- La couverture médicale a atteint 21% des personnes vivant avec le VIH contre 14,5% en 2011.

- En 2013, le nombre de femmes enceintes estimé par l'OMS nécessitant un traitement par les ARV au Maroc était entre 500 et 1000, le nombre de celles l'ayant reçu était de 182 (39%).

### **3. Dans notre étude**

22 cas ont été séropositives parmi 8134 gestantes qui ont effectué la consultation prénatale du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 31 Décembre 2016 soit une fréquence de 0,27 %

## **B. CARACTERISTIQUE SOCIO-DEMOGRAPHIQUE**

L'âge moyen de nos gestantes était de 25,90 ans, avec des extrêmes d'âge de 19 et 38 ans

Pour Yacine A. (40) qui trouvait un âge moyen égal à 26ans. Ce même auteur trouve qu'en Afrique les jeunes filles commencent l'activité sexuelle très tôt et surtout la pratique des mariages précoces qui exposent la majorité au risque de contamination.

La majeure partie des femmes séropositives dans notre étude était non instruite ou au plus avait un niveau primaire. Ces taux des femmes non scolarisées ont certainement joué un rôle prépondérant dans la compréhension et l'adhésion des femmes aux activités de PTME. Dans la majorité des cas, elles vivent dans un foyer, ceci pourrait être un atout pour une cohésion du couple à l'annonce du statut sérologique de la mère.

Notre étude met d'abord en relief les caractéristiques de la population étudiée. 85% de ces patientes sont d'origine marocaine et 15 % sont d'origine sub-saharienne. La plupart des patientes vit au niveau de l'axe FES-MEKNES, sont mariées, et sont sans profession. Par ailleurs, le statut virologique du conjoint n'était connu que dans 33% des cas.

Ces premières informations nous renseignent sur la vulnérabilité générale de

cette population. La plupart des patientes de notre étude sont des femmes jeunes sans éducation et sans ressources. Elles sont en situation de faiblesse d'une part vis-à-vis de la société et d'autre part vis-à-vis de leurs conjoints ou maris. Les femmes subsahariennes sont pour la plupart au Maroc en situation irrégulière et sont de ce fait considérées comme personnes vulnérables (82). En effet, les femmes subsahariennes acquièrent le VIH 5 à 7 ans avant les hommes, elles ont deux fois plus de chances d'être séropositives par rapport aux hommes, et elles n'ont pas les moyens nécessaires pour se protéger (62).

La vulnérabilité générale de cette population justifierait que conjointement à la prise en charge par le médecin interniste et infectiologue, le gynécologue et par le pédiatre, un accompagnement psychologique voir psychiatrique soit mis en place. Cela fait encore défaut dans notre contexte. Une revue systématique en Chine sur un total de 94 articles entre 1998 et 2014 a démontré que les personnes porteuses du VIH en général étaient plus exposées aux problèmes de santé mentale notamment à l'anxiété et à la dépression. Les femmes étaient d'autant plus exposées à ces problèmes que les hommes. (83)

On ignore le statut virologique de 66,67% des conjoints. Cela peut être dû soit au refus du conjoint de se faire tester, soit au refus de la patiente de le mettre au courant de sa séropositivité. Cette distinction n'a pas été mise en évidence par notre étude. Au Maroc, selon le ministère de la santé, il est à souligner que 73% des femmes doivent leur contamination à leur conjoint et que la notion d'atteinte du conjoint est présente chez 25% des conjoints. (83)

Une étude portant sur 2952 femmes enceintes séropositives recrutées dans un programme de prévention de transmission mère enfant parmi la cohorte périnatale française a mis en évidence qu'au moins 15% des patientes cachaient leurs statuts virologiques à leurs conjoints. Plus des deux tiers disaient avoir partagé cette

information avec leurs conjoints, mais cette proportion est probablement surestimée compte tenu du fait que plus du tiers de ces révélations étaient uniquement rapportées par les patientes. La non-divulgence du statut virologique des patientes aux conjoints reflète une vulnérabilité sociale et psychologique et aboutit à une prise en charge sub-optimale de la prévention de la transmission mère enfant. (84)

Cette situation de non partage du statut virologique de la patiente avec le conjoint contribue à l'exclusion de l'homme du domaine de la santé reproductive. Tout le poids du suivi de la grossesse se retrouve sur les épaules de la femme. Or, il s'avère que la participation active de l'homme dans la prévention de la transmission mère enfant est primordiale. Elle permet d'un côté de partager les responsabilités vis-à-vis des problèmes de santé familiale, et de créer un terrain de communication pour discuter de la sexualité et des risques encourus. Tout cela diminue considérablement le nombre de relations extraconjugales, encourage les hommes à utiliser des moyens contraceptifs, et la femme à une meilleure adhérence au traitement et au suivi de sa grossesse. Une étude au Kenya a comparé les femmes séropositives qui assistent de manière volontaire aux consultations prénatales avec leurs conjoints à celles qui y assistent seules. Les premières ont trois fois plus de chances d'adhérer au traitement pendant la grossesse et l'accouchement et cinq fois plus de chances d'adhérer à l'allaitement artificiel (83).

« Il faut à la fois un homme et une femme pour la reproduction. Les hommes sont la moitié de l'équation. Il faut les impliquer ». Voici une manière simple d'énoncer les choses. On ne peut absolument pas exclure la moitié de la population si on tient à créer une riposte de grande envergure pour éliminer l'infection à VIH chez l'enfant. Il faudrait plutôt rallier les hommes à cette cause et leur démontrer les avantages pour eux même et pour la famille de l'égalité entre hommes et femmes, de la prise de décision commune, du partenariat et de la non-violence.

Il faudrait aussi rappeler que conjointement au respect du secret médical qui vise à donner à la patiente toute la sécurité dont elle a besoin, la grossesse est une situation idéale pour lui proposer de mettre son conjoint au courant. Cela devrait être suggéré aussi souvent que possible.

Dans notre étude, une seule patiente a été identifiée comme étant une professionnelle du sexe, mais les autres patientes ont peut-être caché cette information. Les estimations de l'ONUSIDA de 2013 au Maroc montrent que la prévalence du VIH parmi les professionnelles du sexe est de 2% ce qui est 20 fois plus important que celle parmi la population féminine générale qui est à 0,1% (62). On pourrait proposer de nouvelles approches pour se rapprocher des patientes dans le but de leur permettre de se révéler en toute sécurité. Cela servirait à mieux les encadrer, encourager l'utilisation des préservatifs et les mettre en garde quant au risque de transmission des autres infections sexuellement transmissibles.

Une patiente de notre étude a déjà eu recours à une interruption volontaire de grossesse et une autre y a eu recours à deux reprises. L'interruption volontaire de grossesse est illégale au Maroc. Cela veut dire que ces patientes, après la découverte d'une grossesse non désirée, ont dû faire le choix d'une interruption de grossesse faite dans des conditions inconnues, certainement non conformes aux normes sanitaires, les exposant ainsi à un risque pour leurs propres santé.

Une étude française portant sur un ensemble de 662 femmes séropositives en âge de procréer a mis en évidence que presque la moitié de ces femmes avaient besoin d'une contraception effective (84). Parmi ces femmes, seulement 20,5% utilisaient des méthodes contraceptives hautement efficaces, 58,8% utilisaient des préservatifs, et 20,7% utilisaient des méthodes traditionnelles ou bien n'en utilisaient pas. La proportion des patientes qui ont rapporté l'utilisation conjointe du préservatif et d'une méthode contraceptive hautement active était petite. Dans notre étude, la notion

d'interruption volontaire de grossesse reflète indirectement le manque d'adhérence à une contraception effective.

## **II. Dépistage (47)**

Le dépistage du VIH chez les deux membres du couple doit être encouragé à toute consultation ayant trait à la procréation :

- Grossesse.
- Consultation préconceptionnelle.
- Infertilité.
- Contraception.
- Interruption volontaire de grossesse.

### **1. Chez la femme enceinte.**

Le dépistage sérologique de l'infection par le VIH conditionne l'accès pour la femme à la prévention de la TME. Il doit être systématiquement proposé à l'occasion du premier examen prénatal. La femme peut refuser le test, ce qui se produit exceptionnellement. Dans ce cas, le dialogue doit permettre de comprendre les motifs de réticence et d'exposer le bénéfice du dépistage pour la future mère et l'enfant. Si cette dernière maintient son refus, la proposition sera renouvelée plus tard pendant la grossesse et à l'accouchement. Afin de détecter les séroconversions VIH en cours de la grossesse, il est recommandé de proposer un nouveau test au 6ème mois, voire à l'accouchement (en même temps que le dépistage obligatoire de l'hépatite B) aux femmes exposées à un risque accru:

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

## **2. Chez le futur père et partenaire de la femme enceinte.**

Le dépistage du VIH doit lui être proposé (avant la grossesse et/ou au cours de l'examen du 4ème mois), car une séroposivité méconnue peut entraîner une primo-infection de la femme pendant la grossesse, avec un risque élevé de transmission du virus à l'enfant.

## **3. Lors de l'accouchement**

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

En étudiant les dossiers médicaux des patientes prises en charge, il s'est avéré que 18 % des patientes ont été diagnostiquées suite à un dépistage sérologique au cours de la grossesse, alors que le reste des patientes étaient déjà connues séropositives. Ce dépistage conditionne entièrement l'accès des patientes non connues séropositives aux programmes de prévention de transmission mère enfant, et devrait être systématiquement proposé et encouragé aux deux membres du couple à toute consultation ayant trait à la procréation.

La clé de la réalisation d'un faible taux de transmission mère enfant est d'identifier le maximum de femmes enceintes vivant avec le VIH, les faire adhérer à une prise en charge adaptée et s'assurer que ces patientes prennent leur traitement antirétroviral durant toute la période où la transmission est possible.

Un rapport sur l'échec dans le dépistage des femmes enceintes séropositives et de leurs enfants en France mené au niveau de l'hôpital Necker de Paris a décrit 48 cas d'enfants nouvellement infectés. Cela s'est fait via une étude rétrospective sur tous les enfants séropositifs qui ont été référés pour prise en charge entre 2006 et 2012. Les 22 enfants natifs français étaient nés de mères qui n'ont soit pas été dépistées durant

la grossesse, ou bien qui ont été dépitées tard dans leurs grossesses, ou bien qui étaient négatives en début de grossesse et chez lesquelles un deuxième dépistage durant la grossesse n'a pas été réalisé. Par ailleurs, les enfants nés hors France, généralement au niveau des pays sub-sahariens, ont été le plus souvent testés plusieurs années après leurs arrivées en France

Notre étude ne permet pas de mettre en évidence les opportunités avortées de dépistage dans notre contexte, mais les statistiques générales aux Maroc suggèrent que cette catégorie reste importante

Au Maroc, on note la progression du nombre de femmes dépistées de 83 000 en 2013 à 136 000 en 2014. A partir de 2012, l'extension de l'accès au conseil et au test VIH a connu une avancée franche faisant passer le nombre de bénéficiaires de 200 000 en fin 2011 à presque 1/2 million en fin 2013. Ces efforts, ont pu réduire le taux de personnes vivant avec le VIH ne connaissant pas leur statut sérologique à 67% en 2013 contre 80% en 2011.

Une étude faite en République Démocratique du Congo suggère que le rôle du partenaire est très important dans la décision des femmes d'accepter ou non le test de dépistage du VIH proposé en consultation prénatale. Dans cette étude, on a observé par ailleurs une association significative entre le fait d'accepter ou non le test de dépistage proposé avec la connaissance d'au moins un mode de transmission du VIH. Les proportions d'acceptation augmentent avec le nombre des modes de transmission connus. Cela suggère que bien informer les femmes sur le VIH et la PTME augmenterait les chances qu'elles acceptent le dépistage et qu'elles en comprennent l'importance. Nous suggérons donc que l'éducation sur le VIH et la PTME soit intégrée dans tous les services de santé de la reproduction.

Outre le dépistage pendant la grossesse, les 4 patientes non connues séropositives de notre étude ouvrent la problématique du manque de dépistage

volontaire. Des efforts sont à fournir aussi bien dans la sensibilisation des femmes à l'égard de l'infection par le VIH, que dans la gratuité, l'anonymat et l'accessibilité des tests de dépistage. La peur du rejet, du regard de l'autre, et de la discrimination persistent, surtout lorsque la voie de transmission de cette infection la plus répandue et aussi la plus connue est la voie sexuelle, et que la sexualité reste un tabou dans notre société. Il devient alors urgent de chercher à protéger cette catégorie de la population. Il est également à rappeler qu'une personne infectée qui ignore son statut est dans l'incapacité de se protéger elle-même ainsi que les personnes qui l'entourent. Cela représente un danger pour sa propre santé et expose certaines personnes à un risque de contamination notamment en cas de relations sexuelles non protégées.

### **III. Aspects cliniques et paracliniques**

Les primigestes dominent notre série avec 54,54% suivie des paucigestes avec 31%. Pour Diouf A. (85) à Dakar où les paucigestes dominent sa série avec 44,40%, ceci explique que la population jeune constitue la couche la plus vulnérable. Notre étude révèle que 17% de nos gestantes avaient aucun enfant vivant, 11,50% de nos gestantes avaient au moins 2 enfants décédés ; témoin d'un indicateur de sous-développement.

La majorité de nos gestantes avaient un poids supérieur à 50kg. Cela s'explique par le fait que la majeure partie de nos gestantes sont vu à un stade clinique moins avancé.

Seulement 9 % de nos gestantes étaient au stade 3 de la classification de l'OMS. Les femmes étaient le plus souvent asymptomatiques (stade A1 68,18 %, A2 22,7 %, A3 9 %).

Les complications materno-foetales ont été dominées par les fausses couches et les infections urinaires.

Pendant la grossesse, il se produit une suppression systémique des cellules immunitaires qui pourrait augmenter la susceptibilité de la femme aux infections. C'est

le cas par exemple pendant la varicelle, le paludisme, ou d'Influenza. Cependant, le manque d'une claire conceptualisation sur la façon avec laquelle la grossesse influence l'infection par le VIH nous empêche de tirer de conclusion. (48–52)

Dans notre étude toutes nos gestantes sont infectés par le VIH-1 ; ce résultat se rapproche à ceux rapportés par le CNTS d'Abidjan où l'infection VIH-1 concernait 87% de leur gestantes.

En Afrique subsaharienne, région la plus touchée du monde par la pandémie de l'infection par le VIH, la prévalence de l'infection par le virus du type 1 (VIH-1) dépasse 90% chez les gestantes selon DEBIS F.

#### **IV. Transmission et traitement**

Outre le dépistage pendant la grossesse, les 4 patientes non connues séropositives de notre étude ouvrent la problématique du manque de dépistage volontaire. Des efforts sont à fournir aussi bien dans la sensibilisation des femmes à l'égard de l'infection par le VIH, que dans la gratuité, l'anonymat et l'accessibilité des tests de dépistage. La peur du rejet, du regard de l'autre, et de la discrimination persistent, surtout lorsque la voie de transmission de cette infection la plus répandue et aussi la plus connue est la voie sexuelle, et que la sexualité reste un tabou dans notre société. Il devient alors urgent de chercher à protéger cette catégorie de la population. Il est également à rappeler qu'une personne infectée qui ignore son statut est dans l'incapacité de se protéger elle-même ainsi que les personnes qui l'entourent. Cela représente un danger pour sa propre santé et expose certaines personnes à un risque de contamination notamment en cas de relations sexuelles non protégées.

Un problème d'adhérence au suivi s'est également fait ressentir. Actuellement, les nouvelles recommandations sur le moment de commencer le traitement antirétroviral préconisent son initiation pour tous les adultes, hommes et femmes quels que soit leurs taux de CD4 ou leurs stades cliniques. Il est également

recommandé de réduire le temps entre le diagnostic de l'infection et l'initiation du traitement. Parmi les 22 femmes de notre étude, seulement 11 patientes étaient déjà sous traitement antirétroviral et on retrouvait la notion de mauvaise observance thérapeutique parmi 7 patientes d'entre elles.

A noter que les années d'inclusion des patientes de notre étude sont de 2010 à 2016, et que la prise en charge des patientes de notre étude a évolué selon l'évolution des recommandations. Ainsi, les recommandations de l'organisation mondiale de la santé issues en 2010 étaient de commencer un traitement antirétroviral chez toute patiente enceinte éligible au traitement antirétroviral aussi tôt que possible, et de commencer le traitement antirétroviral à la 14<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée chez les patientes qui n'étaient pas éligibles au traitement antirétroviral.

Le risque de transmission virale dépend de la charge virale initiale et de la durée du traitement. La prévention est d'autant plus efficace que le traitement antirétroviral est débuté précocement et que le contrôle virologique est obtenu bien avant l'accouchement.

Dans une étude de la cohorte périnatale française portant sur 8075 femmes enceintes infectées par le VIH, il n'a été noté aucun cas d'infection parmi les 2651 nouveau-nés dont les mères étaient sous traitement antirétroviral avant la conception et qui avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml à l'accouchement. Les rares cas de transmission parmi les patientes avec une charge virale inférieure à 50 éléments/ ml à l'accouchement se sont produits soit lorsque le traitement avait été commencé après le 1<sup>er</sup> trimestre, ou bien avait été interrompu durant la grossesse. J. Warszawskiet al ont recherché les facteurs prédictifs de transmission mère enfant chez les patientes enceintes sous traitement antirétroviral durant la période allant de 1997 à 2014. Ils ont noté qu'une charge virale élevée près du terme, une durée de traitement insuffisante et la grande prématurité étaient fortement corrélées à la transmission

mère enfant (86). Cela a aussi été confirmé par une autre étude menée par R Tubiana qui a démontré qu'un manque de contrôle virologique précoce et maintenu est fortement associé au risque résiduel de transmission mère enfant chez les nouveau-nés de mères ayant des charges virales basses près du terme.

Une étude anglaise portant sur 378 patientes enceintes infectées par le VIH avait comme but d'identifier le moment de début du traitement antirétroviral pour obtenir une charge virale indétectable à l'accouchement. Il s'est avéré que l'obtention de celle-ci était compromise lorsque le traitement était débuté en cours de grossesse avec une charge virale très élevée, supérieure à 10 000 voire 100 000 copies/ml. En revanche, dans le cas d'une charge virale initiale < 10 000 copies/ml, une charge virale < 50 copies/ml était obtenue par un traitement débuté jusqu'à 26 SA. Cela suggère la nécessité d'un traitement précoce chez toutes les femmes enceintes séropositives.

À terme, la CV a été inconnue (problème de réactif ou patientes non suivie) chez 4 patientes d'où l'indication de césarienne d'emblée chez elles, alors qu'elle était indétectable ou < 400 copies chez 6 patientes, tandis que CV > 400 copies chez 5 patientes ayant nécessité par conséquent une voie haute.

Neuf femmes (0,40 %) recevaient un traitement antirétroviral avant le début de la grossesse.

Le moment du début du traitement antirétroviral dans notre étude a différé d'une patiente à l'autre selon les recommandations en vigueur. Hormis les 11 patientes qui étaient déjà sous traitement antirétroviral avant cette grossesse, 4 patientes ont commencé le traitement au 1er trimestre de grossesse, 6 patientes ont commencé le traitement au 2ème trimestre, 3 patientes ont commencé le traitement au 3ème trimestre et on ignore le moment du début du traitement antirétroviral pour 3 patientes.

Cette distinction relative au moment du début du traitement est importante. Les

patientes qui étaient initialement sous traitement antirétroviral ont plus de chances d'avoir une charge virale basse voire indétectable à l'inclusion et donc avant l'accouchement. Comme cela a été constaté dans notre étude, parmi les 10 patientes qui avaient une charge virale indétectable avant l'accouchement, 6 étaient déjà sous traitement antirétroviral avant la grossesse actuelle.

Une étude de surveillance réalisée en Angleterre et en Irlande incluant 12 486 patientes à grossesses monofoetales entre 2000 et 2011 a mis en évidence une diminution rapide du taux de transmission mère enfant du VIH avec chaque semaine additionnelle de traitement antirétroviral parmi les patientes qui ont commencé le traitement durant la grossesse. Cette diminution rapide du taux de transmission se poursuit jusqu'à 15 semaines de traitement antirétroviral. Cette étude démontre l'importance du dépistage précoce durant la grossesse.

Parmi les 22 grossesses étudiées, le suivi de grossesse était mentionné dans 18 cas. Quant aux 4 autres cas, on ignore si leurs grossesses étaient suivies. La communication entre les médecins internistes et les gynécologues se faisait par le moyen d'un courrier donné à la patiente en main propre. On en déduit que cette communication est indirecte, et que la réception du gynécologue du courrier envoyé par son confrère peut ne pas avoir lieu. Ce courrier peut en effet se perdre, et il est aussi tout à fait possible que la patiente cherche à cacher son statut par peur de stigmatisation. Tous ces éléments se mettent au travers d'une prise en charge optimale de la patiente pendant la grossesse, durant l'accouchement et dans le post-partum. Ces obstacles peuvent être contrecarrés par l'emploi d'outils de communications directes, et par l'ouverture d'un centre de référence spécialisé de la prévention de la transmission mère enfant.

Une revue systématique menée par N Ford et al incluant 23 études et un total de 2026 nouveau-né exposés à l'Efavirenz au premier trimestre n'a pas mis en évidence

d'augmentation du risque général d'apparition d'anomalies congénitales et d'anomalies du système nerveux central associé à l'exposition à l'Efavirenz au premier trimestre. Cette revue a contribué à l'élaboration des recommandations de l'OMS.

Les résultats de notre étude, quant à eux, n'ont pas démontré de risque de malformation induit par l'exposition à l'Efavirenz. Le seul nouveau-né polymalformé de notre étude n'y a pas été exposé.

Dès que le diagnostic d'infection par le VIH et de grossesse a été posé, nos patientes ont été mises sous une association thérapeutique de Lamivudine-Zidovudine-Lopinavir-Ritonavir.

L'organisation mondiale de la santé, recommande actuellement comme schéma thérapeutique préféré de première ligne une trithérapie à base de Tenofovir + Lamivudine ou Emtricitabine + Efavirenz. L'OMS propose comme alternative thérapeutique de première ligne soit une trithérapie à base de Zidovudine + Lamivudine + Efavirenz ou Nevirapine soit à base de Tenofovir + Lamivudine ou Emtricitabine.

Le schéma thérapeutique suivi dans notre étude va dans le même sens que l'évolution des recommandations de l'OMS. Les experts français réaffirment que l'Efavirenz doit être remplacé en raison de son potentiel tératogène par un IP/r le plus tôt possible au premier trimestre. Néanmoins, si la femme est vue tardivement, après 12 semaines d'aménorrhée, l'Efavirenz peut être poursuivi. Or, il s'avère qu'au moins 7 patientes de notre étude étaient initialement sous Efavirenz et ont effectué un switch thérapeutique après 12 semaines d'aménorrhées.

Il est recommandé d'utiliser une perfusion de zidovudine lorsque la charge virale est  $> 400$  copies/ml au bilan de 34-36 SA, la notion de perfusion de Zidovudine à l'accouchement dans notre étude n'a pas été mentionné dans le dossier.

Il est impossible de définir un seuil de charge virale au-dessus duquel la

césarienne programmée peut être bénéfique, ce qui explique la divergence entre les diverses recommandations : 50 copies/ml dans les recommandations britanniques, < 400 copies/ml dans les recommandations françaises de 2013 et < 1 000 copies/ml dans les recommandations américaines.

Lorsque la charge virale maternelle reste > 50 copies/ml autour de 36 SA chez une femme qui a débuté le traitement antirétroviral pendant sa grossesse, il faut tenter d'optimiser le traitement. Il s'agit le plus souvent de difficultés d'observance. La discussion avec la patiente, les dosages plasmatiques des ARV et le génotypage de résistance aideront à préciser les raisons de l'échec.

Dans notre étude, le dosage des antirétroviraux et les tests génotypiques de résistance n'ont pas été faits par non disponibilité de ces tests.

En ce qui concerne les caractéristiques des nouveau-nés de notre étude, aucun cas de prématurité ou d'hypotrophie n'a été observé. Un seul nouveau-né dont la mère a été mise sous Lamivudine-Zidovudine-Lopinavir-Ritonavir au premier trimestre était polymalformé.

Une étude prospective sur 10 centres de traitement à Dar es Salaam en Tanzanie a démontré une augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables sur la naissance associés à l'utilisation des thérapies antirétrovirales hautement actives. Cette étude a comparé les nouveau-nés dont les mères ont reçu une thérapie antirétrovirale hautement actives à celles qui n'ont pas reçu de thérapies antirétrovirales pendant la grossesse et celles qui ont reçu une monothérapie à base de Zidovudine seule

L'analyse de la cohorte périnatale française a inclut un total de 13 124 nouveau-nés exposés aux antirétroviraux entre 1994 et 2010. Cette étude a trouvé une association spécifique entre l'exposition in utéro à la Zidovudine et les malformations cardiaques sans en tirer de conclusion. L'association entre l'exposition à l'Efavirenz et les malformations neurologiques sont à interpréter avec caution. Aucune autre

association avec un risque de malformation accru n'a été retrouvée lors de l'exposition in utero aux autres antirétroviraux.

Dans notre étude, on ignore s'il y a une association entre l'exposition du nouveau-né aux antirétroviraux durant la grossesse et entre le syndrome polymalformatif. L'hypothèse d'un évènement toxique pendant la grossesse n'est pas à écarter.

Tous les nouveaux nés de notre étude ont reçu une prophylaxie antirétrovirale à la naissance pendant 6 semaines. L'allaitement artificiel a été recommandé pour toutes les patientes de notre étude, seulement, une patiente a quand même allaité son nouveau-né, l'exposant ainsi au risque de transmission post-natal. Le statut virologique de ce nouveau-né est inconnu.

## **V. Accouchement**

Dans le contexte de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH, une césarienne est définie comme programmée lorsqu'elle a lieu avant le début du travail et à membranes intactes. Le bénéfice de la césarienne programmée sur la réduction du risque de transmission mère-enfant du VIH a été démontré chez les femmes non traitées ou traitées par AZT par un essai randomisé et une méta-analyse et confirmé par de nombreuses enquêtes observationnelles (40, 41, 42, 48, 112-116). Ainsi, à partir de 1997, la césarienne programmée à 38 SA a été recommandée en laissant dans un premier temps le clinicien évaluer le rapport bénéfices/risques pour sa patiente. Un taux de transmission plus faible a été rapporté avec une césarienne programmée par rapport à la voie basse chez des femmes traitées par cART (52, 117). Toutefois, plusieurs études observationnelles, y compris au sein d'EPF (étude périnatale française), ont suggéré que la césarienne programmée n'apportait pas de bénéfice supplémentaire chez les femmes ayant un bon contrôle virologique (43, 55, 117, 118, 119). Aucune de ces études n'a permis de définir un seuil de charge virale à

partir duquel la césarienne ne serait plus bénéfique, conduisant à des différences dans les recommandations nationales concernant le seuil à partir duquel préconiser une césarienne programmée : 400 copies/ml en France depuis 2002 (43, 68), 1000 copies/ml aux Etats-Unis (69), et 50 copies/ml au Royaume Uni (72).

Les recommandations actuelles visent à faire bénéficier à toutes les femmes ayant un mauvais contrôle virologique d'une césarienne programmée pour réduire le risque de TME, et de permettre aux autres femmes de pouvoir accoucher par voie basse lorsque le contexte obstétrical est favorable. En effet, la césarienne est associée à une augmentation de complications maternelles (le plus souvent infectieuses) et néonatales (principalement respiratoires) dans le post-partum immédiat (86, 87, 88) et à un risque accru de césarienne itérative lors des grossesses ultérieures (89). Or 94% des femmes ayant accouché en 2009 en France avaient une charge virale en dessous du seuil de 400 cp/ml, parmi lesquelles seulement 51% ont pourtant accouché par voie basse. La proportion de césarienne était ainsi le double de la proportion de césarienne attendue en population générale (21%) (90, 91). Ces résultats suggèrent que les pratiques cliniques s'écartent en partie des recommandations.

La voie haute a été le mode d'accouchement le plus fréquent dans notre série

Bagayogo A. (92) trouvait le contraire avec une fréquence de voie basse à 83,90%.

Cependant, selon Mandelbrot L. et coll, les femmes séropositives ayant eu recours à la césarienne entre 1999-2000 étaient de 40-45% aux états unis, et 78% en europe.

Ces auteurs précisent que le recours à la césarienne associée à un traitement antirétrovirale a permis de réduire le taux de transmission à moins de 2% dans les pays développés.

Les résultats quoiqu'impresionnant n'aient qu'un impact limité pour les pays en

développement où des complications maternelles sévères sont observés à la suite d'une césarienne, principalement chez la femme infectée par le VIH.

En effet, une étude conduite en Afrique a permis de démontrer que la mortalité maternelle à la suite d'une césarienne est cinq fois plus élevée chez les femmes infectées par le VIH que chez les femmes non infectées.

## **VI. PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NE**

Tous les nouveau-nés ont bénéficiés de la prophylaxie ARV en expliquant la bonne observance dans la prise en charge pour réduire le risque infectieux. Cette prophylaxie ARV a été rendue possible grâce à l'implication des plus hautes autorités, qui ont fait de cette pandémie, une priorité.

Concernant le type d'alimentation des nouveau-nés de mères séropositives, le choix a été porté sur l'allaitement artificiel exclusif.

En 2014 et dans le monde, 73% des patientes enceintes séropositives avaient accès aux ARV, contre seulement 32% des nouveau-nés. Il est à noter que 50% des nouveau-nés non traités meurent pendant les 2 premières années de leur vie.

Sans interventions, 5 à 20% des nouveau-nés de mères séropositives seront contaminés via l'allaitement maternel. Alors que le nombre de femmes enceintes à adhérer aux programmes de prévention de la transmission mère enfant du VIH augmente de manière continue, le risque de transmission in utéro et pendant l'accouchement diminue. Seulement, il se pourrait que la majorité des nouveau-nés infectés aujourd'hui acquièrent le VIH en postpartum, par le biais de l'allaitement maternel. Actuellement, on ignore l'efficacité des thérapies antirétrovirales hautement actives sur la transmission mère enfant en cas d'allaitement maternel, et on sait que ce dernier est toujours admis dans nombreux pays subsahariens où la mortalité néonatale est très élevée et où l'accès à un allaitement artificiel est difficile.

Une étude faite sur 560 femmes enceintes infectées par le VIH dans la

république du Botswana qui recevaient une thérapie antirétrovirale hautement active et qui ont allaité leurs nouveau-nés a démontré un taux de transmission de 1,1% à 6 mois de vie. Ces résultats suggèrent que l'utilisation des thérapies antirétrovirales hautement actives par les patientes dès le début du troisième trimestre de leurs grossesses jusqu'au 6ème mois d'allaitement maternel est un moyen efficace pour la prévention de la transmission mère enfant même en post-natal. (80) Le traitement antirétroviral hautement actif doit actuellement être commencé le plus tôt possible pendant la grossesse et doit être continué toute la vie.

Le taux global de transmission dans cette étude est de 3,70%. Ce taux passe à 7,69% si on ne considère que les nouveau-nés dont le bilan virologique est disponible. Ce taux reste augmenté par rapport au taux de transmission dans les pays développés qui est de 1 à 2% mais est réduit par rapport à celui des pays à faibles et à moyennes ressources qui était à 17% en 2013 (66).

Une revue systématique sur 34 études réalisées en Angleterre a tenté d'élucider les interventions qui améliorent les programmes de prévention de la transmission mère enfant.

Deux éléments ont été mis en évidence : la mise en place de rappels sur les téléphones mobiles augmente la réalisation des tests de dépistage chez le nouveau-né, et l'implication du conjoint est associée à une réduction au taux de transmission mère enfant du VIH. Ces deux éléments peuvent être proposés dans notre contexte.

Les limites de cette étude sont en rapport avec la difficulté rencontrée dans le recueil des informations au niveau des dossiers médicaux, un nombre important de données n'a pas pu être retrouvé, ce qui a représenté un obstacle non négligeable à l'interprétation des résultats. Par ailleurs, le manque de recul de cette étude représente un obstacle supplémentaire qui nous empêche de nous prononcer de manière définitive par rapport au statut virologique de certains nouveau-nés.

En juillet 2015, Cuba a été le premier pays à recevoir une validation de la part de l'OMS pour l'élimination de la transmission mère enfant du VIH-1. Celle-ci est définie par moins de 50 cas pour 100 000 nouvelles naissances, un taux de transmission inférieur à 5% si les mères allaitent et inférieur à 2% si les mères n'allaitent pas pendant au moins 1 an, par une connaissance du statut sérologique de plus de 95% des femmes enceintes et la réception d'un traitement antirétroviral pour plus de 95% des femmes enceintes séropositives. Cet accomplissement permet de croire davantage en la possibilité d'éliminer la transmission mère enfant du VIH, aussi bien sur le plan national que mondial.

# CONCLUSION

L'épidémie causée par le virus de l'immunodéficience humaine constitue un problème de santé publique. Elle touche de manière préférentielle les pays à faibles et à moyens revenus, et s'attaque aussi bien à l'homme, à la femme, qu'à l'enfant. L'infection de l'enfant est dans 90% le résultat de la transmission mère enfant qui a lieu pendant la grossesse, à l'accouchement, ou dans le post partum.

L'élargissement des programmes de dépistage et des programmes de prévention de la transmission mère enfant a le potentiel théorique d'éliminer l'infection de l'enfant. Dans ce but, l'évolution des connaissances va maintenant vers la généralisation d'un traitement antirétroviral hautement actif identique pour tous les adultes, homme ou femme, femme enceinte ou non, aussitôt le diagnostic d'infection antirétrovirale est posé. Ce schéma vise une simplification des prises qui se limitent à la prise d'une seule pilule par jour, facilitant ainsi l'adhérence au traitement antirétroviral.

La réalisation d'une étude longitudinale sur les 7 dernières années portant sur 22 cas a pu mettre en évidence toutes les avancées réalisées en matière de prévention de la transmission mère enfant dans notre contexte et à dévoiler certaines failles qui persistent dans notre système de santé et qui nous empêchent d'atteindre les objectifs recherchés.

Des questions par rapport au choix des molécules pendant la grossesse et par rapport aux possibles effets secondaires sur la mère et l'enfant de ces thérapies persistent. Cependant, le bénéfice de ces thérapies sur la morbidité et la mortalité maternelles en général et sur la réduction de la transmission mère enfant en particulier est indiscutable.

# RESUME

## **INTRODUCTION**

En 2016, l'UNAIDS estimait à 36,9 millions le nombre de personnes vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) dans le monde dont 50% de femmes, potentiellement concernées par le risque de transmettre le virus à leur enfant lors de la grossesse. En 2015, 390 000 enfants de moins de 15 ans ont été infectés par le VIH selon les estimations ONUSIDA dont la majorité par transmission mère-enfant.

L'introduction des multithérapies anti-VIH chez l'adulte a repoussé l'échéance du stade symptomatique de la maladie. Chez la femme enceinte, des progrès considérables ont été effectués en 10 ans, et le taux de transmission materno-fœtale (TMF) est passé de 25 % à moins de 3 %.

L'objectif de ce travail est de décrire la prise en charge au sein de notre service des femmes enceintes infectées par le VIH à l'ère des multithérapies, de mesurer les écarts par rapport aux recommandations, d'identifier des facteurs liés à des prises en charge non optimales du point de vue du risque de transmission et d'améliorer les recommandations pour certaines situations minoritaires encore mal étudiées.

## **MATERIELS ET METHODES**

C'est une étude rétrospective ayant pour but de décrire la prise en charge médicale et obstétricale de 22 femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine ayant été suivies au service de gynécologie obstétrique II du CHU Hassan II de Fès entre Janvier 2010 et Décembre 2016

## **RESULTATS**

L'âge moyen des patientes était de 25,90 ans, avec des extrêmes d'âge de 19 et 38 ans.

4 patientes étaient originaires d'Afrique noire.

Le mode de contamination était très majoritairement sexuel. Cinq patientes avaient des rapports sexuels multiples non protégés

Douze patientes (54 %) ont appris leur séropositivité Pour le VIH à l'occasion de cette grossesse.

La parité moyenne est de 0,72

Les femmes étaient le plus souvent asymptomatiques (stade A1 68,18 %, A2 22,7 %, A3 9 %).

Les complications materno-foetales ont été dominées par les fausses couches et les infections urinaires.

À terme, la CVa été inconnue (problème de réactif ou patientes non suivie) chez 4 patientes d'où l'indication de césarienne d'emblée chez elles, alors qu'elle était indétectable ou  $< 400$  copies chez 6 patientes, tandis que  $CV > 400$  copies chez 5 patientes ayant nécessité par conséquent une voie haute.

Neuf femmes (0,40 %) recevaient un traitement antirétroviral avant le début de la grossesse.

Le traitement antirétroviral reposait sur la trithérapie (AZT+3TC+IP).

11 patientes ont accouché par voie haute,(dont 3 pour des indications obstétricales). 8 femmes ont accouché par voie basse, il y avait deux fausses couches, 2 patientes ont été perdue de vue ( avortement clandestin ?).

Tous les nouveaux nés ayant été accouché au CHU ont bénéficié de la prophylaxie ARV(Zudovudine)

L'allaitement artificiel a été le mode d'alimentation de tous les nouveaux-né

## **DISCUSSION**

Sur le plan épidémiologique, notre série est comparable à celles de la littérature avec une forte proportion de femmes originaires d'Afrique subsaharienne.

Comme dans cette série plus de la moitié des femmes ont découvert leur sérologie à l'occasion de cette grossesse. Il n'est donc pas étonnant dans ce contexte que les femmes soient globalement peu immunodéprimées.

Deux patientes seulement étaient au stade C3.

Une minorité de femmes (36,6 %) ont accouché par voie basse. Dans notre service, actuellement, les césariennes sont réalisées, en dehors de raisons obstétricales, en association avec la zidovudine administrée en monothérapie et chez toutes les patientes sous multi thérapie dont la charge virale plasmatique VIH-1 n'est pas inférieure 400 copies/ml enfin de grossesse.

Concernant les traitements antirétroviraux, l'utilisation des trithérapies est croissante depuis quelques années. Néanmoins, l'accès aux mesures de charge virale et aux génotypages de résistance, est encore difficile dans notre contexte ce qui peut être responsable des échecs de la prévention de la TMF, en particulier en raison de recours aux soins très tardifs.

Avec un traitement antirétroviral efficace, le risque de transmission mère-enfant (TME) est aujourd'hui inférieur à 1%.

Les recommandations françaises de 2013 privilégient un traitement antirétroviral précoce et à vie.

Ainsi, la tendance actuelle pour les femmes infectées par le VIH est de prendre une trithérapie antirétrovirale avant, pendant et après leurs grossesses.

Une question majeure aujourd'hui est le choix des antirétroviraux, pour optimiser les bénéfices et minimiser les risques liés à l'exposition du fœtus.

Le suivi d'une femme enceinte infectée par le VIH doit donc être interdisciplinaire. L'utilisation de traitements efficaces permet une modification progressive mais profonde des pratiques obstétricales.

Lorsque la charge virale plasmatique maternelle est contrôlée (< 50 copies/ml), on peut désormais autoriser des attitudes obstétricales se rapprochant de plus en plus de celles appliquées chez les femmes non infectées.

La césarienne prophylactique reste recommandée lorsque la charge virale en fin

de grossesse est supérieure à 400 copies/ml.

La perfusion de zidovudine pendant l'accouchement est recommandée uniquement si la dernière charge virale maternelle est supérieure à 400 copies/ML ou en cas de complication obstétricale, telle qu'un accouchement prématuré, une hémorragie ou une chorio-amnionite pendant le travail.

En cas de rupture prématurée des membranes avant 34 SA, la décision multidisciplinaire doit se fonder sur l'âge gestationnel et le contrôle de la charge virale maternelle; si la femme est traitée par antirétroviraux et surtout si sa charge virale est indétectable, il convient de privilégier la corticothérapie maturative sous antibioprophylaxie et éviter une naissance très prématurée, sauf au moindre signe de chorio-amnionite.

L'allaitement au sein reste déconseillé chez la femme vivant avec le VIH en France, comme dans les pays industrialisés.

Lesuividel'enfantestnécessairepourdéterminers'ilestindemneounonde l'infection à VIH et pour surveiller d'éventuels effets indésirables liés à l'exposition périnatale aux médicaments antirétroviraux

## **CONCLUSION**

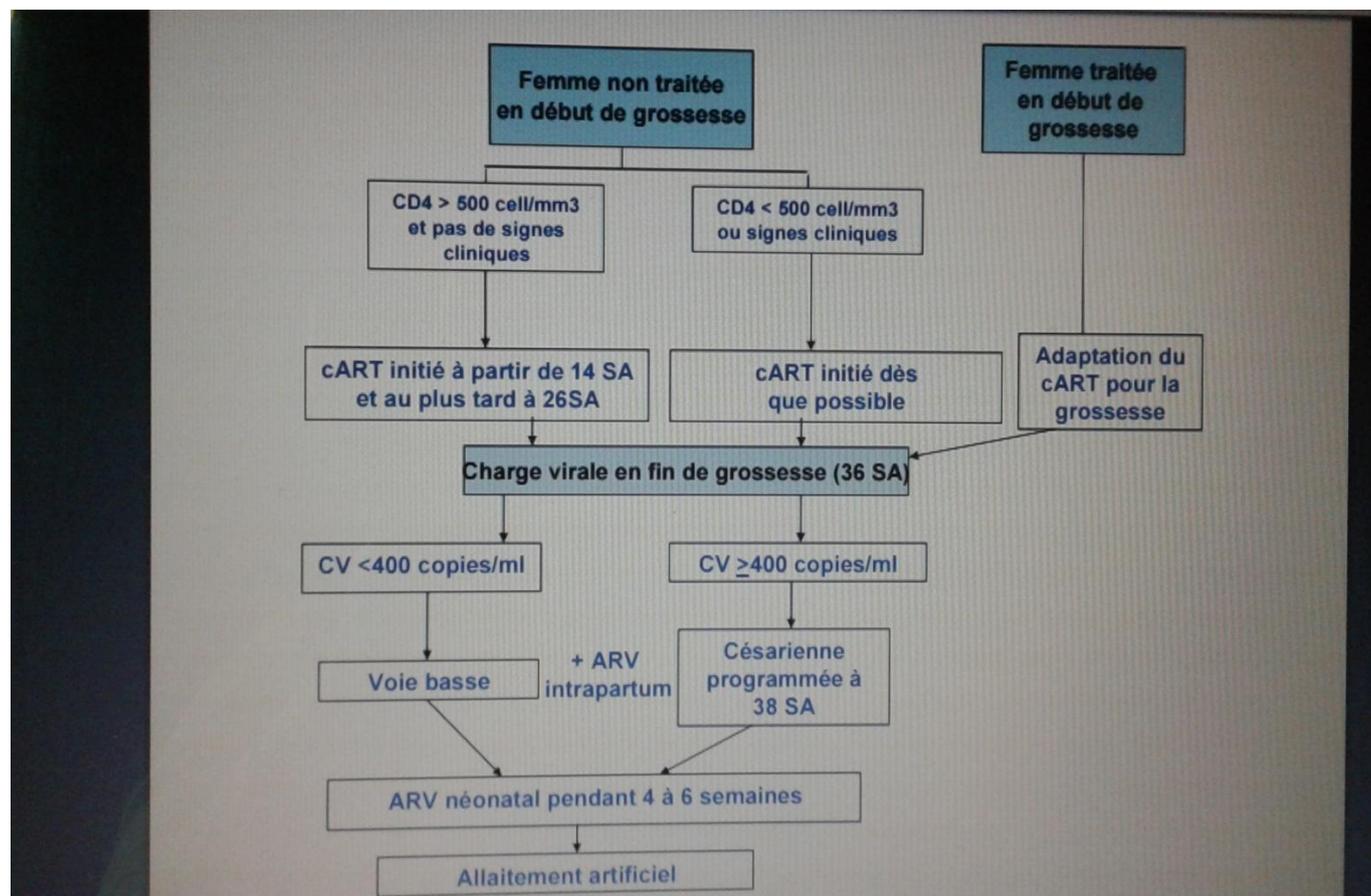
Actuellement, presque toutes les femmes sont traitées par multi thérapie et le taux de transmission est inférieur à 1%

Les prises en charge non optimales du point de vue de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME) (dépistage du VIH tardif, absence ou retard à l'initiation des traitements antirétroviraux pendant la grossesse, en perpartum ou en prophylaxie post-natale, échec virologique en fin de grossesse, accouchement par voie basse malgré une charge virale non contrôlée, allaitement maternel) sont de plus en plus rares. Le taux de césarienne reste cependant nettement plus élevé qu'en population générale, du fait notamment d'un taux élevé de césariennes programmées

malgré une charge virale contrôlée, ce qui n'est pas conforme aux recommandations. On n'observe pas pour autant un taux de transmission plus bas pour les césariennes programmées lorsque la charge virale est contrôlée.

# **ANNEXES**

**Annexe 1 : Stratégies de prise en charge pour la prévention de la transmission mère enfant du VIH en France en 2010 (recommandations du rapport d'experts 2010)**



## **Annexe 2 : Recommandations aux Etats–Unis et au Royaume–Uni**

**Etats–Unis (Recommendations of Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV–1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States)**

**Les recommandations actuelles aux Etats–Unis sont :**

- Pour les femmes nécessitant un traitement pour elle–même : le traitement cART doit être initié aussi tôt que possible.
- Pour les femmes ne nécessitant pas de traitement pour elle–même : le traitement cART doit après le premier trimestre.

Le traitement par zidovudine peut être envisagé si la femme ne nécessite pas de traitement pour elle même et la CV < 1000 copies/ml sans ARV.

Une césarienne programmée à 38 SA est recommandée pour les femmes ayant une charge virale > 1000 copies/ml à l'accouchement.

Le traitement prophylactique néonatal par zidovudine dure 6 semaines.

**Royaume uni (current British HIV Association (BHIVA) guidelines 2008)**

**Au Royaume Uni, il est recommandé :**

- de traiter par monothérapie de Zidovudine à 28 SA si :
- les charges virales répétées sont < 10 000 copies/ml
- la femme n'a pas besoin de traitement par cART
- la femme est d'accord pour accoucher par césarienne
- de traiter par cART sinon et de débiter :
- après le 1er trimestre de grossesse s'il y a une indication maternelle
- entre 20 et 28 SA si la CV > 10 000 copies/ml et qu'il n'y a pas d'indication maternelle

Une césarienne programmée à 38SA est recommandée pour les femmes traitées par monothérapie ou les femmes traitées par cART avec une charge virale détectable (CV<50 copies/ml).

Elle est également envisageable à 39 SA si le traitement a été débuté entre 20 et 28 SA et que la charge virale est indétectable si la femme le demande.

L'allaitement artificiel est recommandé pour toutes les mères.

La plupart des enfants nés de mères séropositives doivent être traitée pas zidovudine pendant 4 semaines

### **Annexe 3 : RecommandationsOMS pour les pays en voie dedéveloppement**

Les recommandations de l'OMS pour la PTME sont de traiter dès que possible les femmes qui ont besoin d'un traitement pour elle-même (CD4<350 /mm<sup>3</sup> ). Deux options antirétrovirales prophylactiques équivalentes en efficacité sont proposées :

– Option A :

- traitement prophylactique maternelle : 'AZT' pendant la grossesse+ 'NVP dose unique+AZT+3TC' pendant l'accouchement + 'AZT+3TC' 7 jours en postpartum
- traitement prophylactique néonatal
  - les nouveau-nés allaités : NVP dose unique à la naissance + NVP tous les joursjusqu'à 1 semaine après l'exposition à l'allaitement
  - les nouveau-nés recevant l'allaitement artificielle : NVP dose unique à la naissance+ NVP tous les jours ou 2 fois/jours pendant 4 à 6 semaines

– Option B :

- traitement prophylactique maternelle pendant la grossesse et jusqu'à 1 semaine après l'arrêtede l'allaitement : AZT+3TC+LPV/r ou AZT+3TC+ABC ou AZT+3TC+EFV ou TDF+3TC(ou FTC) +EFV
- traitement prophylactique néonatal : NVP ou AZT pendant 4 à 6 semaines (allaitement ou non)

Ces 2 options thérapeutiques peuvent être initiées aussi tôt que possible à partir de 14 SA.

La Césarienne programmée ne doit pas être systématique ; ses bénéfices/risques doivent être évaluée. Chezles femmes qui n'ont pas reçu de traitement prophylactique ou celles dont la maladie est mal contrôléessous ART, le taux de transmission est élevé et la césarienne peut diminuer les risques de transmission.

## REFERENCES

1. Gentilini M. DUFLO. B. SIDA Tropical in Médecine Tropicale, 1986 401.413
2. PICHARD E, GUINDO A, GR E G, FOFALAYI, OSSETET KONARE B, et al  
L'infection par le virus de l'immuno déficience humaine (VIH) au Mali Med  
Trop 1988, 48, 345–349.
3. UNAIDS. UNAIDS WorldAIDSday Report. 2011.
4. ALCS, ONUSIDA et Fonds Mondial 2016
5. ONU SIDA/OMS.Prévention de la Transmission du VIH de la mère à l'enfant :  
OptionStratégiques Genève suisse 1999
6. John–Stewart G, Mbori–Ngacha D, Ekpini R, Janoff EN, Nkengasong J, Read JS,  
et al.Breast–feeding and Transmission of HIV–1. J Acquir Immune DeficSyndr.  
2004 Feb 1;35(2):196–202.
7. Coutsooudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris DR, et al.  
Late postnatal transmission of HIV–1 in breast–fed children: an individual  
patient data metaanalysis. J Infect Dis. 2004 Jun 15;189(12):2154–66.
8. O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, Ota M, Yamuah L, Sarge–Njie R, et al.  
Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother–  
to–child transmission rates of HIV–1 and HIV–2 in The Gambia. MRC/Gambia  
Government/University College London Medical School working group on  
mother–child transmission of HIV. Aids. 2000 Mar 10;14(4):441–8.
9. Adjorlolo–Johnson G, De Cock KM, Ekpini E, Vetter KM, Sibailly T, Brattegaard  
K, et al. Prospective comparison of mother–to–child transmission of HIV–1  
and HIV–2 in Abidjan, Ivory Coast. Jama. 1994 Aug 10;272(6):462–6.
10. EPF. Comparison of vertical human immunodeficiency virus type 2 and  
human immunodeficiency virus type 1 transmission in the French prospective  
cohort. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group.  
Pediatr Infect Dis J. 1994 Jun;13(6):502–6.

11. Andreasson PA, Dias F, Naucler A, Andersson S, Biberfeld G. A prospective study of vertical transmission of HIV-2 in Bissau, Guinea-Bissau. *Aids*. 1993 Jul;7(7):989-93.
12. Matheron S, Courpotin C, Simon F, Di Maria H, Balloul H, Bartzack S, et al. Vertical transmission of HIV-2. *Lancet*. 1990 May 5;335(8697):1103-4.
13. Frenkel LM, Cowles MK, Shapiro DE, Melvin AJ, Watts DH, McLellan C, et al. Analysis of the maternal components of the AIDS clinical trial group 076 zidovudine regimen in the prevention of mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*. 1997 Apr;175(4):971-4
14. Shapiro DE, Sperling RS, Coombs RW. Effect of zidovudine on perinatal HIV-1 transmission and maternal viral load. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 Study Group. *Lancet*. 1999 Jul 10; 354(9173):156; author reply 7-8.
15. Collaboration. EMOd. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet*. 1999 Mar 27;353(9158):1035-9
16. Newell ML, Parazzini F, Mandelbrot L, Peckham C, Semprini A, Bazin B, et al. A randomised trial of mode of delivery in women infected with the human immunodeficiency virus. *Br J ObstetGynaecol*. 1998 Mar;105(3):281-5.
17. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama*. 2001 Apr 25;285(16):2083-93
18. Tubiana R, Matheron S, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Blanche S, et al. Extremely Low Risk of Mother-To-Child Transmission of HIV in Women Starting HAART before Pregnancy in the French Perinatal Cohort (ANRS EPF CO1/11). *CROI*; 2011; BOSTON; 2011

19. WHO Expert Consultation on new and emerging evidence on the use of antiretroviral drugs for the prevention of mother-to-child transmission of HIV: Conclusions of the consultation. 2008
20. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. 2011.
21. Plan stratégique national de lutte contre le sida 2012-2016
22. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
23. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. Jama. 2000 Mar 1;283(9):1175-82.
24. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1995 Apr 15;8(5):506-10.
25. WHO. HIV in pregnancy: a review. WHO UNAIDS 1999; occasional Paper. 1999.
26. Organisation mondiale de la Santé Département de lutte contre le VIH/sida. Site web: <http://www.who.int/hiv/fr>
27. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C, et al. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission depends on maternal status. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. Aids. 1993 Nov;7Suppl 2:S49-52.

28. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C, et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *Am J Epidemiol.* 1995 Dec 15;142(12):1330-7.
29. Mandelbrot L, Burgard M, Teglas JP, Benifla JL, Khan C, Blot P, et al. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. *Aids.* 1999 Oct 22;13(15):2143-9.
30. Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, Lee FK. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. *Jama.* 2001 Feb 14;285(6):709-12.
31. Kourtis AP, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways. *Clin Perinatol.* 2010 Dec;37(4):721-37, vii.
32. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet.* 1992 Sep 5;340(8819):585-8.
33. Mayaux MJ, Blanche S, Rouzioux C, Le Chenadec J, Chambrin V, Firtion G, et al. Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission: the French Cohort Study: 7 years of follow-up observation. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995 Feb 1;8(2):188-94.
34. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *Jama.* 2000 Mar 1;283(9):1167-74.
35. CCP 2009 – Avec le soutien du PEPFAR/USAID [pdf.usaid.gov/pdf\\_docs/Pnads111.pdf](http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnads111.pdf)

36. MONTAGNIER L.Virus de l'immuno déficience humaine Revue Prat 1987 ; 37 : 2553–2558
37. Bagayogo A.Evaluation de la prise en charge de la femme enceinte VIH positif à HGT Thèse : méd : Bamako 2004 ,48P, N° 68
38. YACINE A.Evaluation de la mise en œuvre de la PIME du VIH à L'hôpital de la mère Et de l'enfant, lagune de Cotonou, Thèse de Médecine, 2005
39. François Débris, Valériane Loroy.Mandelbrot L; Tubiana R; Matheran S et Al. Grossesse et infections par le VIH. Edition 2004 chap. 38; 441–57(7x)
40. ONUSIDA– décembre 2005
41. PFrangé,SBlanche. VIH et transmission mère–enfant. Presse Med. 2014; 43: 691–697
42. C Calvert,CRonsmans. Pregnancy and HIV disease progression: a systematic review andmeta–analysis.Trop Med Int Health. 2015.20, 2: 122–145
43. L Mandelbrot. Infection par le VIH. In : PDascamps.Le diagnostic prénatal enpratique. Elsevier Masson ; 2011, 373–379
44. CCalvert, C Ronsmans. The contribution of HIV to pregnancy–related mortality: asystematic review and meta–analysis.AIDS.2013; 27:1631–1639.
45. WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank, United Nations. Trends in MaternalMortality: 1990 to 2013 Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bankand theUnited Nations Population Division.[http: //www.who.int/reproductivehealth/publications/ monitoring/ maternal-mortality-2013/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/maternal-mortality-2013/en/). Consulté le 4/4/2016

46. WHO, World Health Organisation. Maternal mortality. Fact sheet N°348, Updated November 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>. Consulté le 27/05/2016
47. WHO, World Health Organisation.. 10 facts on maternal health. [En ligne] [http://www.who.int/features/factfiles/maternal\\_health/maternal\\_health\\_facts/en/](http://www.who.int/features/factfiles/maternal_health/maternal_health_facts/en/). Consulté le 4/4/2016
48. WHO. PRÉVENTION DU VIH ET DES GROSSESSES NON DÉSIRÉES : CADRE STRATÉGIQUE 2011-2015. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/linkages/hiv\\_pregnancies\\_2012/fr/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/linkages/hiv_pregnancies_2012/fr/). Consulté le 4/4/2016
49. G Plu-Bureau, BRaccah-Tebeka. Contraception et VIH. In : G Plu-Bureau, BRaccah-Tebeka. La Contraception en Pratique. Elsevier Masson ; 2013, 212-215
50. ICW Global, International community of women living with HIV/AIDS. GNP, Global network of people living with HIV. Vital voices : Recommendations from consultations with people living with HIV on the IATT's Strategic Framework for PMTCT. 2011. [http://www.gnpplus.net/images/stories/Empowerment/consultations/ICW\\_GNP\\_Recommendations\\_PMTCT\\_Framework\\_Final.pdf](http://www.gnpplus.net/images/stories/Empowerment/consultations/ICW_GNP_Recommendations_PMTCT_Framework_Final.pdf). Consulté le 10/6/2016
51. UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Getting to Zero, 2011-2015 strategy
52. L. Mandelbrot , A. Berrebi, C. Rouzioux et al. Désir d'enfant chez les personnes vivant avec le VIH : nouvelles recommandations 2013 du groupe

d'experts français. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2014 ; 42 : 543–550.

53. AIDSINFO. The Use of HIV Medicines During Pregnancy. 2015.
54. L Bujan, L Hollander, M Coudert et al. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European create network. *AIDS*. 2007;21,14:1909–14.
55. AE Semprini , M Macaluso , L Hollander , et al. Safe conception for HIV-discordant couples: insemination with processed semen from the HIV-infected partner. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208: 402–405
56. UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. The Gap report, 2014
57. P Morlat . Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Actualisation 2015 du rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.
58. WHO, World Health Organisation. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. 2013.
59. OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. 2015
60. N Ford , L Mofenson, Z Shubber et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28, Suppl.:S123–31
61. S Heidari, L Mofenson, MF Cotton et al. Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV: a review of potential effects on HIV-exposed but uninfected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57, 4:290–6

62. S WJ Blanche. Tolerance des antiretroviraux Durant la grossesse. Med Sci. 2013;Apr;29,4 :383–8
- S Blanche, M Tardieu ,PRustin et al. Persistent mitochondrial dysfunction andperinatalexposure to antiretroviral nucleoside analogues.Lancet. 1999;354, 9184:1084–9
- MG Fowler, M Qin, S AFiscus et al: Efficacy and Safety of 2 Strategies to PreventPerinatal HIV Transmission. 2015. CROI. Seattle, WA2015.
63. MPLê, Mandelbrot L, Descamps D, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy ofritonavirboostedatazanavir –300/100 mg once daily– in HIV–1–infected pregnant women.AntivirTher.2015; 20, 5:507–13
64. E Azria, C Moutafoff, T Schmitz et al. Pregnancy outcomes in women with HIV type– 1receiving a lopinavir/ritonavir–containing regimen.AntivirTher. 2009; 14, 3 :423–32
65. A Colbers, D Hawkins , C Hidalgo–Tenorioet al. Atazanavir exposure is effective duringpregnancy regardless of tenofovir use. AntivirTher. 2015;20, 1 :57–64
66. E Courbon, S Matheron, L Mandelbrot et al. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic of Darunavir/ritonavir–containing Regimen in Pregnant HIV+ Women. 2012. CROI; Seattle,WA, USA.
67. OMS, OrganisationMondiale de la Santé. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, What’s new. 2015

68. OA Olivero, LR Torres, S Gorjifard et al. Perinatal Exposure of Patas Monkeys to Antiretroviral Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors Induces Genotoxicity Persistent for up to 3 Years of Age. *J Infect Dis.* 2013 ; 208, 2 :244-8
69. N Briand , C Jasseron, J Sibiude et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209,4:335e1- e12
70. CL Townsend, L Byrne, M Cortina-Borja et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS.* 2014;28, 7 -:1049-57
71. L Mandelbrot, C Jasseron, D Ekoukou et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200, 2 :160e1-9
72. L Mandelbrot, R Tubiana, J Le Chenadec et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1715-25.
73. HM Coovadia, ER Brown , MG Fowler et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379, 9812 :221-8

74. HM Coovadia, ER Brown, MG Fowler et al. Efficacy and safety of an extended nevirapineregimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 379, 9812 :221-8
75. Ministère de la santé, ONUSIDA, Le Fonds Mondial. Rapport National 2015, mise en œuvre de la déclaration politique sur le VIH/sida.
76. C Jasseron, L Mandelbrot, C Dollfus et al. Non-Disclosure of a Pregnant Woman's HIV Status to Her Partner is Associated with Non-Optimal Prevention of Mother-to-Child Transmission. *AIDS Behav*. 2013; 488-97.
77. E Ramirez-Ferrero, M. Lusti-Narasimhan. The role of men as partners and fathers in the prevention of mother-to-child transmission of HIV and in the promotion of sexual and reproductive health 2012. *Reproductive health matters*. 2012 ; 20, 39 Suppl:103-9
78. B Maraux, C Hamelin, N Bajos et al. Women living with HIV still lack highly effective contraception: results from the ANRS VESPA2 study, France, 2011. *Contraception*. 2015; 92, 2 :160-9
79. L Kabamba Mulongo, C Schirvel, A Mukalaywa Mukalay, M. Dramaix Wilmet. Acceptation du test de dépistage du VIH dans le cadre du programme de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant en République Démocratique du Congo. *Rev Epidémiol Santé Publique*. 2010 ; 58, 5 : 313-321
80. J Warszawski, R Tubiana, J Le Chenadec, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. 2008; 22, 2 :289-99

81. J Ambia, J Mandala. A systematic review of interventions to improve prevention of mother-to-child HIV transmission service delivery and promote retention 2016. *J Int AIDS Soc.* 2016, 19:20309
82. Ministère de la santé, ONUSIDA, Le Fonds Mondial. Rapport National 2015, mise en œuvre de la déclaration politique sur le VIH/sida. [http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/MAR\\_narrative\\_report\\_2015.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/MAR_narrative_report_2015.pdf). Consulté le 13/3/2016
83. Diouf A ; Kebe F ; Faye E ; et Al .L'infection par le VIH chez la femme enceinte a Dakar (Sénégal) *Jr Gynecolobset BiolReprod* 1996, 23 :283-7
84. Hadar E, Melamed N, Tzadikévitch-Geffen K, Yogev Y. Timing and risk factors of maternal complications of cesarean section. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Apr;283(4):735-41.
85. Loverro G, Greco P, Vimercati A, Nicolardi V, Varcaccio-Garofalo G, Selvaggi L. Maternal complications associated with cesarean section. *J Perinat Med.* 2001;29(4):322-6.
86. Pallasmaa N, Ekblad U, Aitokallio-Tallberg A, Uotila J, Raudaskoski T, Ulander VM, et al. Cesarean delivery in Finland: maternal complications and obstetric risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Jul;89(7):896-902.
87. Guise JM, Eden K, Emeis C, Denman MA, Marshall N, Fu RR, et al. Vaginal birth after cesarean: new insights. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2010 Mar(191):1-397. Vilain A, DRESS. Les maternités en 2010, Premiers résultats de l'enquête nationale périnatale. *Études et résultats.* 2011 6 oct 2011; n° 776
88. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011 Dec 22. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010 : les naissances en 2010 et l'évolution

depuis 2003: Paris : INSERM ; Ministère du travail , de l'emploi et de la Santé;2011.

89. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010 : les naissances en 2010et l'évolution depuis 2003: Paris : INSERM ; Ministère du travail , de l'emploi et de la Santé;2011.
90. Bagayogo A.Evaluation de la prise en charge de la femme enceinte VIH positif àHGTThèse : méd : Bamako 2004 ,48P, N° 68