

## VIH, grossesse et accouchement. Mise à jour des recommandations pour la prévention de la transmission verticale du VIH

Les progrès accomplis dans le traitement de l'infection par le VIH permettent de modifier les recommandations actuelles. Pour les femmes enceintes porteuses du virus VIH ayant une virémie indétectable sous traitement, outre la césarienne primaire actuellement privilégiée, l'accouchement par voie basse est à nouveau envisageable. Les indications de césarienne sont adaptées au cas par cas. L'allaitement reste déconseillé aux mères infectées VIH séropositives.

### INTRODUCTION

La dernière actualisation des recommandations pour la prévention de la transmission verticale du VIH [1, 2] émises par la commission clinique et thérapie VIH/sida (CCT) de l'Office fédéral de la santé publique remonte à décembre 2004. Le test VIH pendant la grossesse avait déjà fait l'objet d'une étude pour les bonnes pratiques cliniques un an plus tôt, raison pour laquelle il convient non seulement de le proposer mais de le recommander à toutes les femmes enceintes (et à leur partenaire) en Suisse (stratégie d'exclusion ou de retrait) [2, 3].

Les recommandations de l'année 2004 peuvent être résumées comme suit:

1. Toutes les femmes doivent être placées sous trithérapie antirétrovirale (TAR) pendant leur grossesse. Ce traitement a pour objectif de supprimer complètement la réplication du virus. La charge virale doit être indétectable avec la méthode ultrasensible à la 36<sup>e</sup> semaine de grossesse (< 40 copies ARN-VIH/ml sang).
2. La césarienne primaire à la 38<sup>e</sup> semaine de grossesse pour éviter une transmission verticale du VIH est la règle. L'accouchement naturel n'est autorisé qu'à la demande expresse de la femme, premièrement si l'objectif thérapeutique (cf. plus haut) est atteint et deuxièmement si aucune contre-indication d'ordre obstétrique (par ex. présentation anormale, état après l'opération, pla-

centa prævia, accouchement long prévisible) ou infectieux (par ex. co-infection par l'hépatite C) ne s'y oppose.

3. Le nouveau-né doit subir une prophylaxie post-exposition durant les quatre semaines qui suivent sa naissance.
4. Les femmes porteuses du virus VIH ne doivent pas allaiter.

Les dernières années, les preuves et partant, la certitude que le risque de transmission verticale ou hétérosexuelle du VIH est quasiment exclu lorsque la réplication du virus est totalement supprimée ont nettement augmenté [4-7].

Par conséquent, aujourd'hui, lorsque les conditions s'y prêtent, chez les couples séro-discordants dont l'homme est séropositif, la procréation assistée est abandonnée [8-10] et les méthodes lourdes de traitement du sperme et d'insémination sont remplacées par une prophylaxie pré-exposition.

Cette évolution a incité la CCT à revoir ses recommandations pour la prévention et la transmission verticale du VIH de l'année 2004 et à les adapter aux connaissances actuelles. Outre les aspects biologiques, il fallait prendre en compte les implications éthiques du fait que le nourrisson est dépendant de sa mère et mineur.

Les principales questions passées sous revue ont été les suivantes:

1. L'accouchement naturel doit-il rester l'exception?
2. L'administration complémentaire de substances antirétrovirales par voie intraveineuse – concrè-

tement Retrovir® iv – à l'accouchement reste-t-elle indiquée dans tous les cas et chaque nouveau-né dont la mère est porteuse du virus VIH a-t-il toujours besoin d'une chimioprophylaxie post-partum avec substances antirétrovirales (par ex. Retrovir® sirop)?

3. Les mères porteuses du virus VIH doivent-elles toujours renoncer de manière générale à allaiter?

Ci-après les principaux fondements des nouvelles recommandations sont récapitulés. Les recommandations concrètes présentées dans les encadrés n'ont pas vocation à couvrir toutes les problématiques individuelles. Elles reprennent uniquement les principes recommandés à l'heure actuelle. **La recommandation selon laquelle la procédure à adopter dans les cas particuliers doit être fixée par un groupe pluridisciplinaire composé de spécialistes en gynécologie/obstétrique, infectiologie et infectiologie pédiatrique reste valable.**

### ACCOUCHEMENT: CÉSARIENNE PRIMAIRE/ ACCOUCHEMENT NATUREL

L'effet d'un accouchement par césarienne primaire (avant les premières contractions et la perte des eaux) conjugué à une monothérapie antirétrovirale a été décrit une première fois en Suisse [11] puis confirmé par deux études internationales de grande envergure [12, 13]. La recommandation générale de pratiquer une césarienne primaire à la 38<sup>e</sup> semaine de grossesse chez toutes les mères porteuses du virus VIH n'a pas été reprise dans tous les pays industrialisés. Il est notamment recommandé aux Etats-Unis, depuis quelques années, de ne planifier une césarienne primaire que lorsque la femme enceinte présente une charge virale supérieure à 1000 copies ARN/ml [14]. Pour une charge virale inférieure à 1000 copies ARN/ml, plusieurs études de cohorte [15-17] n'ont pas réussi à prouver l'utilité supplémentaire de la césarienne primaire sur l'accouchement par voie basse. Les taux de transmission pour une virémie indétectable

ou inférieure à 1000 copies ARN-VIH/ml sang sous traitement antirétroviral sont inférieurs à 2% aussi bien avec que sans césarienne. Il faudrait une population immense pour prouver l'utilité éventuelle d'une césarienne primaire chez les femmes présentant une virémie aussi faible, voire indétectable. Inversement, on peut déduire de ce résultat que la césarienne primaire ne permet d'empêcher une transmission verticale du VIH que dans un seul cas sur un nombre infini.

Dans ces conditions, il convient d'accorder davantage d'attention aux risques potentiels d'une césarienne primaire. Cette intervention est de facto plus risquée que l'accouchement naturel, indépendamment du statut VIH de la mère [18-21]. Les mères porteuses du virus VIH semblent notamment plus sujettes aux complications post-opératoires telles qu'endométrites, problèmes de cicatrisation, pneumonies, infections des voies urinaires, fièvre et anémies [21]. De plus, les césariennes primaires nécessitent aussi des hospitalisations plus longues.

D'un autre côté, il est difficile de prévoir à l'avance, de manière fiable, le déroulement d'un accouchement par voie basse, et le taux de césarienne relativement élevé en Suisse (30%) comparativement aux pays européens montre que la décision de pratiquer cette intervention, notamment en cas de durée prolongée de l'accouchement ou de transmission (> 41 + 0 semaines de grossesse) est largement prise dans notre pays, indépendamment du statut VIH de la mère.

Pour ce qui est de la présence de VIH dans le tractus génital de la mère, il a été démontré que le signe annonciateur le plus fort est la virémie plasmatique. Pour une charge virale indétectable dans le sang, aucun virus libre n'est généralement mis en évidence dans le tractus génital, tandis qu'en cas de rebond de la charge virale, la virémie sanguine est généralement suivie d'une augmentation de la charge virale dans le tractus génital [22].

Lors d'un accouchement spontané avec charge virale détectable dans le sang, on a constaté une augmentation du taux de transmission verticale du VIH d'environ 2%

par heure à partir de la perte des eaux. Chez les femmes enceintes présentant des symptômes associés au VIH, une augmentation du taux de transmission de 8% lors de la perte des eaux à 32% au bout de 24 heures a même été observée [23]. On ignore si, pour une charge virale indétectable de la mère, il existe aussi une corrélation entre la durée de l'accouchement et le taux de transmission vertical.

Au vu de ce qui précède, la commission est d'avis que l'accouchement spontané est aussi envisageable chez les femmes enceintes porteuses du virus VIH qui présentent une virémie indétectable sous traitement. Il convient de poser l'indication de césarienne primaire sur la base des mêmes critères que pour les femmes enceintes VIH négatives.

## TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL PENDANT L'ACCOUCHEMENT ET PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION (PEP) DU NOUVEAU-NÉ

L'usage de zidovudine (Retrovir®) seule ou dans le cadre de tout traitement antirétroviral pendant la grossesse, l'administration sous forme intraveineuse de zidovudine pendant l'accouchement et la prophylaxie post-exposition chez l'enfant après la naissance s'appuient sur le protocole PACTG-076, qui a montré pour la première fois en 1994 qu'une prophylaxie antirétrovirale réduisait considérablement le risque de transmission verticale [25, 26]. On ignore encore, à ce jour, à quelle hauteur chacune des trois composantes du protocole PACTG-076 a participé à la réduction du taux de transmission verticale de ⅓.

## RECOMMANDATIONS RELATIVES À L'ACCOUCHEMENT

### Il est proposé:

- de laisser l'accouchement se dérouler naturellement en règle générale, lorsque la charge virale est indétectable (< 40 copies ARN-VIH/ml sang y compris lors du test effectué à la 36<sup>e</sup> semaine de grossesse), si aucune complication n'est à prévoir, et s'il n'y a aucune contre-indication d'ordre obstétrique ou infectieux. Les femmes enceintes doivent être conseillées et informées des risques supplémentaires que comporte une césarienne primaire. Lors d'un accouchement par voie basse, la poche des eaux devrait rester intacte le plus longtemps possible et les interventions internes ainsi que les examens microsanguiens intranataux évités; par ailleurs, les forceps ou les ventouses sont à utiliser avec les plus grandes précautions. Lorsqu'une intervention est nécessaire pour sortir le bébé, il convient d'utiliser les forceps car ils ont moins de conséquences sur le nouveau-né que les ventouses (marque de succion). La décision de pratiquer une césarienne secondaire doit être prise facilement en cas de détresse fœtale ou de durée prolongée de l'accouchement;
- de systématiquement pratiquer une césarienne primaire lorsque la charge virale (prise de sang dans la 36<sup>e</sup> semaine de grossesse) n'est pas connue, ou qu'elle dépasse 40 copies ARN/ml sang, ou lorsqu'une autre condition n'est pas remplie pour un accouchement par voie basse, l'intervention devant être envisagée dans la mesure du possible à partir de la 38<sup>e</sup> semaine de grossesse. Si, pour des motifs obstétricaux, la césarienne doit être pratiquée sans délai, les risques pour l'enfant (prématurité) [24] doivent être dûment pris en compte;
- de systématiquement pratiquer une césarienne primaire également avant la 37 + 0<sup>e</sup> semaine de grossesse ou lorsque le poids de l'enfant est estimé à moins de 2500 g;
- de systématiquement pratiquer une césarienne primaire chez les femmes présentant simultanément une hépatite C active;
- de choisir, chez les femmes enceintes ayant dépassé la 41<sup>e</sup> semaine de grossesse, entre le déclenchement de l'accouchement et une césarienne primaire selon les critères obstétricaux.

## RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL PENDANT ET APRÈS L'ACCOUCHEMENT

### 1. Règle générale

- La zidovudine (Retrovir®) ne doit pas faire partie intégrante d'un traitement combiné antirétroviral pendant la grossesse.

### 2. Traitement antirétroviral complémentaire pendant l'accouchement

- Lorsque la réplication du virus est complètement supprimée (< 40 copies ARN-VIH/ml sang), il n'est pas nécessaire d'appliquer un traitement antirétroviral complémentaire pendant l'accouchement. Cela vaut aussi bien en cas de césarienne primaire qu'en cas de césarienne secondaire, d'accouchement naturel ou d'accouchement instrumental. Il convient cependant de veiller à ce que le traitement antirétroviral habituel soit également pris le jour de la naissance.
- Si la réplication du virus n'est pas totalement inhibée (> 40 copies ARN-VIH/ml sang), une recommandation judicieuse doit prendre en compte, d'une part, les possibilités individuelles (combinaison antirétrovirale pendant la grossesse, résistance), et d'autre part, le risque d'une transmission verticale du virus à l'enfant. Il incombe au groupe de spécialistes concernés d'élaborer une recommandation individuelle avant l'accouchement.

### 3. Traitement du nouveau-né après la naissance

- Quel que soit le mode d'accouchement, chaque nouveau-né doit rester soumis à une prophylaxie post-exposition (PEP).
- Cette PEP du nouveau-né doit être limitée à quatre semaines (par analogie à ce qui est pratiqué pour la prévention d'autres maladies) et commencée dès que possible après l'accouchement.
- Le choix du (des) médicament(s) dépend de l'anamnèse thérapeutique de la mère ainsi que des risques existants. La décision devrait être prise par l'équipe de spécialistes avant la naissance.

L'effet de la monothérapie de zidovudine sur la virémie maternelle a été marginal. Compte tenu de l'effet protecteur qu'exerce une virémie indétectable, il est peu probable que l'adjonction de zidovudine à une trithérapie manifestement efficace, par voie perorale pendant la grossesse ou sous forme intraveineuse pendant l'accouchement, permette d'abaisser encore le taux de transmission.

Une exposition de l'enfant à la zidovudine avant et après l'accouchement entraîne en premier lieu une anémie légère et réversible, qui peut toutefois aussi être marquée dans de rares cas. Deux études de cohorte européennes de grande envergure ont toutefois mis récemment en évidence une réduction du nombre de neutrophiles et de lymphocytes jusqu'à l'âge de huit ans chez les enfants exposés, ce qui s'explique peut-être par une toxicité de la zidovudine pour les cellules souches hématopoïétiques [27, 28]. En France, après exposition intra-

utérine et post-partum à la zidovudine seule ou associée à la lamivudine (3TC®), des mitochondriopathies ont été décrites chez les enfants [29]. Même si ces complications sont très rares, des cas analogues ont également été observés aux États-Unis [30], en Espagne [31] et en Italie [32].

L'utilité des traitements combinés antirétroviraux en termes de réduction de la transmission verticale du VIH est largement supérieure aux risques qu'ils comportent. Cependant, il est important de limiter le plus possible l'exposition aux substances antirétrovirales.

Comme, de l'avis de certains experts, une corrélation entre la durée de l'accouchement et le taux de transmission verticale du VIH n'est pas exclue même en cas de virémie non détectable de la mère, et comme une procédure différente pour la césarienne et l'accouchement naturel suggérerait que le risque de transmission est plus élevé en cas d'accouchement spon-

tané, la commission recommande de continuer de soumettre tous les enfants à une prophylaxie post-exposition, quel que soit le mode d'accouchement.

## ALLAITEMENT

Au vu de nombreuses études, il ne fait aucun doute que le lait maternel et l'allaitement présentent de nets avantages sur les laits de formule en termes de santé, de croissance et de développement de l'enfant, ainsi que de santé et d'équilibre psychologique de la mère [33, 34]. Aujourd'hui, l'allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois de la vie, puis la poursuite de l'allaitement en combinaison avec des aliments de complément jusqu'à l'âge d'un an sont recommandés si possible [34, 35].

Bien que dans les pays en développement, l'allaitement soit responsable de 30 à 50% des infections néonatales par le VIH, il présente également dans ces pays des avantages incomparables. Selon une méta-analyse, le taux de transmission du virus par l'allaitement est d'environ 0,9% par mois après le premier mois de la vie [36]. C'est dans les premières semaines après l'accouchement que le risque est le plus élevé. Deux études comparatives entre des femmes qui allaitaient et des femmes qui n'allaitaient pas en Afrique ont montré une différence des taux de transmission verticale du VIH d'environ 6% au cours des 6 à 8 premières semaines de la vie [37, 38]. Le taux de transmission du VIH par l'allaitement atteignait 16,2% dans l'unique étude randomisée [38].

De nombreuses femmes porteuses du virus VIH souhaitent allaiter leur enfant. Comme aujourd'hui, quasiment toutes les femmes qui suivent un traitement combiné bien toléré ont une virémie indétectable environ 6 mois après le début du traitement, on peut se demander à juste titre s'il ne convient pas, dans ces conditions, de mettre en balance les risques potentiels de l'allaitement avec les avantages du lait maternel, également dans un pays industrialisé tel que la Suisse. Les risques que présente la renonciation au lait maternel dans notre pays

sont si infimes qu'il convient de fixer les critères d'une sécurité suffisante de l'allaitement avec la plus grande sévérité.

Dans les pays en voie de développement, l'enjeu est de réduire le risque de transmission du VIH par l'allaitement, ce qui est possible moyennant des risques acceptables avec un allaitement exclusif pendant 6 mois [39, 40] et divers protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez la mère et l'enfant [41, 42]. Dans les pays industrialisés, la situation est radicalement différente. Les taux de transmission verticaux sont inférieurs à 2% et chaque cas supplémentaire de transmission du VIH par l'allaitement est inacceptable. Par conséquent, les risques supplémentaires auxquels une mère porteuse du virus VIH expose son enfant en bonne santé en l'allaitant doivent être exclus le plus largement possible.

L'allaitement prolonge de quelques mois l'exposition du nouveau-né aux substances antirétrovirales. Cela n'est pas souhaitable au vu des possibles effets secondaires avérés, même s'ils sont rares [43], que nous avons évoqués au paragraphe précédent. Pour ce qui est d'un éventuel effet mutagène ou cancérigène à long terme, les observations actuelles sont encourageantes malgré des temps d'observation encore courts. Un traitement antirétroviral combiné réduit sans aucun doute aussi la charge virale du lait maternel [44]. La transmission du virus par le lait maternel semble toutefois aussi associée à l'ADN du VIH [45, 46], lequel est moins rapidement éliminé sous traitement que l'ARN-VIH [47], ce qui pourrait avoir son importance du moins lorsque le traitement antirétroviral n'a été commencé qu'en cours de grossesse. En particulier les deux premiers mois qui suivent l'accouchement, le lait maternel contient 103 à 105 neutrophiles et lymphocytes/ml [48]. Lorsque le lait maternel contient des cellules infectées, il a été démontré que pour chaque log<sub>10</sub> d'augmentation du nombre de cellules infectées dans le lait maternel, le risque de transmission du VIH à l'enfant est 3,2 fois plus élevé [47]. Des signes indiquent en outre que les différentes substances antirétrovirales passent dans des proportions

différentes dans le lait maternel [49].

Tandis que la névirapine par exemple est moins concentrée dans le lait maternel que dans le plasma maternel, la zidovudine et la lamivudine sont environ trois fois plus concentrées dans le lait maternel. Dans le sérum des enfants allaités, des concentrations de névirapine et de zidovudine respectivement 40 et 25 fois supérieures à l'IC<sub>50</sub> ont été mesurées. La concentration de lamivudine dans le sérum infantile n'atteignait par contre que 5% de l'IC<sub>50</sub>. Alors que les concentrations élevées de névirapine et de zidovudine peuvent avoir des effets secondaires, en cas de transmission du virus, le risque de développement d'une résistance à la lamivudine se poserait.

Près d'une femme qui allaite sur trois souffre de mastite durant la lactation [50, 51]. Ce type d'épisode augmente le nombre de cellules dans le lait maternel et le taux de transmission verticale du VIH est associé de manière significative à la teneur en sel du lait maternel, un marqueur de mastite, également en cas d'évolution subclinique [52, 53]. Le sang maternel est en outre la cause d'hématémèse ou de mélaena la plus fréquente chez les enfants allaités, et en raison des lésions de la zone du mamelon, il arrive souvent, notamment au début de l'allaitement, que les muqueuses du nourrisson se retrouvent directement en contact avec le sang maternel.

Alors que dans les pays en développement, l'allaitement sauve des vies malgré le risque considérable de transmission verticale du VIH [54], les réserves émises au sujet de la sécurité de l'allaitement aussi bien en termes de transmission verticale que de toxicité potentielle de l'exposition prolongée aux substances antirétrovirales devraient primer nettement, dans notre pays, sur l'utilité escomptable du lait maternel. La possibilité de défaillance du traitement maternel, qui aurait pour corollaire un rebond de la virémie maternelle durant la phase d'allaitement ne doit pas être totalement écartée car il existe une corrélation directe entre le risque de transmission du VIH par le lait maternel et la virémie maternelle [55].

## RECOMMANDATIONS POUR L'ALLAITEMENT

- *Compte tenu des nombreuses questions encore sans réponse au sujet de l'allaitement, la commission recommande que les mères porteuses du virus VIH en Suisse continuent de renoncer systématiquement à allaiter.*

Enfin, la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis répartit les substances antirétrovirales en deux catégories de grossesse, à savoir B et C. Pour les médicaments appartenant à ces catégories, les données cliniques permettant d'affirmer avec certitude que l'allaitement est sans danger pour l'enfant font encore défaut [56].

## ANNEXES

### Annexe 1: Traitement antirétroviral pendant la grossesse [57]

Depuis la publication des dernières recommandations en 2004, de nombreuses nouvelles substances antirétrovirales ayant parfois de nouveaux mécanismes d'action ont été autorisées pour le traitement de l'infection par VIH à l'âge adulte. Les nouvelles classes de substances et leurs représentants (inhibiteurs de l'entrée: enfuvirtide (Fuzeon®), maraviroc (Celsentri®); inhibiteurs de l'intégrase: raltegravir (Isentress®)) n'ont donné lieu à aucune étude pharmacocinétique ni expérience clinique pendant la grossesse, raison pour laquelle leur utilisation ne peut actuellement être recommandée pendant la grossesse.

Une modification de la combinaison médicamenteuse peut également être nécessaire ou tout au moins souhaitable dans certaines conditions pour les principes actifs traditionnels. Cela vaut toujours pour les substances déjà énumérées dans les recommandations de 2004, mais aussi pour certains nouveaux médicaments encore peu testés, ou pour des médicaments dont les études recommandent certaines réserves (cf. tableau 1).

Tableau 1  
Substances antirétrovirales pendant la grossesse

Substances antirétrovirales		pendant la grossesse	
		recommandé	non recommandé
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI)</b>			
<b>abacavir</b>	(Ziagen®; dans Kivexa® et Trizivir®)	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>
<b>didanosine</b>	(ddl; Videx®)	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>
<b>emtricitabin</b>	(Emtriva®; dans Truvada® et Atripla®)	X <sup>3</sup>	
<b>lamivudine</b>	(3TC®; dans Combivir®, Kivexa® et Trizivir®)	X <sup>3</sup>	
<b>stavudine</b>	(d4T; Zerit®)	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>
<b>ténofovir</b>	(Viread®; dans Truvada® et Atripla®)		X <sup>6,7</sup>
<b>zidovudine</b>	(Retrovir®; dans Combivir® et Trizivir®)	X <sup>4</sup>	
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI)</b>			
<b>efavirenz</b>	(Stocrin® et dans Atripla®)		X <sup>8</sup>
<b>étravirine</b>	(Intelence®)		X <sup>9</sup>
<b>névirapine</b>	(Viramune®)	X <sup>10</sup>	
<b>Inhibiteurs de la protéase (IP)</b>			
<b>atazanavir</b>	(Reyataz®)		X <sup>9,11</sup>
<b>darunavir</b>	(Prezista®)		X <sup>9</sup>
<b>fosamprenavir</b>	(Telzir®)		X <sup>9</sup>
<b>indinavir</b>	(Crixivan®)		X <sup>7,11</sup>
<b>lopinavir/r</b>	(Kaletra®)	X	
<b>nelfinavir</b>	(Viracept®)	X <sup>12</sup>	
<b>ritonavir</b>	(Norvir®)	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>
<b>saquinavir</b>	(Invirase®)	X <sup>12</sup>	
<b>tipranavir</b>	(Aptivus®)		X <sup>9</sup>
<b>Inhibiteurs de l'entrée</b>			
<b>enfuvirtide</b>	(Fuzeon®)		X <sup>9</sup>
<b>maraviroc</b>	(Celsentri®)		X <sup>9</sup>
<b>Inhibiteurs de intégrase</b>			
<b>raltegravir</b>	(Isentress®)		X <sup>9</sup>

<sup>1)</sup> uniquement si HLAB\*5701 négatif; réaction d'hypersensibilité potentiellement mortelle si HLAB\*5701 positif

<sup>2)</sup> Pas en association avec la stavudine; taux maximal de toxicité mitochondriale (cas de lactacidose parfois mortelle durant la grossesse)

<sup>3)</sup> 100% de résistance croisée entre la lamivudine et l'emtricitabine

<sup>4)</sup> 100% de résistance croisée entre la lamivudine et l'emtricitabine

<sup>5)</sup> Pas en association avec la didanosine; taux maximal de toxicité mitochondriale (cas de lactacidose parfois mortelle durant la grossesse)

<sup>6)</sup> Croissance fœtale réduite et toxicité pour les os observées dans les études précliniques sur l'animal; bonne pénétration du placenta

<sup>7)</sup> Toxicité rénale: tubulopathies (ténofovir); calculs rénaux (indinavir)

<sup>8)</sup> Tératogénicité observée dans les études précliniques sur l'animal, 3 rapports d'enquête de défaillances du tube neural chez l'homme

<sup>9)</sup> Manque de données pharmacocinétiques et d'expériences cliniques durant la grossesse

<sup>10)</sup> Poursuite de la thérapie (Th) o.k.; ne pas commencer le traitement si CD4 >250/mm<sup>3</sup> pour cause de toxicité hépatique potentiellement mortelle

<sup>11)</sup> Objections théoriques pour cause de taux de bilirubine accrus chez les nouveau-nés

<sup>12)</sup> Alternative au lopinavir/r, moins efficace que le lopinavir/r

<sup>13)</sup> Minidosé en cas d'utilisation comme bloqueur du CYP3A4 pour d'autres IP

<sup>14)</sup> Utilisation comme IP obsolète pour cause d'intolérances fréquentes notamment gastro-intestinales

## Annexe 2: Prophylaxie post-exposition du nouveau-né (PEP)

**NB** en monothérapie uniquement la zidovudine, conformément au PACTG-076 – les autres substances, uniquement en combinaison avec la zidovudine ou comme partie intégrante d'une tricombo, d'entente avec les spécialistes. Hormis pour la zidovudine et la névirapine, les données pharmacocinétiques disponibles pour le nouveau-né sont rares [58]).

- zidovudine (ZDV, AZT, Retrovir®) (suspension 10 mg/ml) 2 mg/kg de MC toutes les 6 heures (pendant 4 semaines après la naissance) p.o. (sous forme i.v.: 1,5 mg/kg de MC toutes les 6 heures) (Prématurés < 34 semaines de gestation 1,5 mg/kg de MC sous forme i.v. ou 2 mg/kg de MC p.o. toutes les 12 heures pendant 2 semaines si l'âge gestationnel ≥ 28 semaines ou pendant 4 semaines si l'âge gestationnel < 28 semaines, puis dosage identique toutes les 8 heures)

Auteurs:

Christoph Rudin, David Nadal, Irène Hösli, Markus Flepp pour la Commission clinique et thérapie VIH/sida.

Membres de la commission clinique et thérapie VIH/sida (CCT)  
Prof. Enos Bernasconi, Lugano; Dr Matthias Cavassini, Lausanne; Dr Luigia Elzi, Bâle; Dr Markus Flepp, Zurich (président); Prof. Hansjakob Furrer, Berne; Prof. Bernard Hirschel, Genève; Dr Josef Jost, Zurich; Prof. Christoph Rudin, Bâle; Prof. Pietro Vernazza, Saint-Gall; Prof. Rainer Weber, Zurich; Dr Anne Witschi, Bâle.

Les recommandations ont été approuvées par les Sociétés Suisses de Gynécologie et Obstétrique (SSGO), de Pédiatrie (SSP), de Néonatalogie et par le Groupe d'Infectiologie Pédiatrique Suisse (PIGS). ■

Office fédéral de la santé publique  
Unité de direction Santé publique  
Division Maladies transmissibles  
Section sida  
Téléphone 031 323 88 11

**Bibliographie**

1. Commission clinique et thérapie VIH/sida de l'OFSP. Grossesse et VIH: recommandations de la CCT pour la prévention de la transmission verticale du VIH. Recommandations en cas de grossesse pour éviter la transmission VIH à l'enfant (Téléchargement: <http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen/01435/01795/index.html?lang=fr>). Bulletin de l'Office fédéral de la santé publique 2004; 53: 1008 à 1011.
2. Commission clinique et thérapie VIH/sida de l'OFSP. Test VIH pendant la grossesse. Recommandations de la Commission d'experts clinique et thérapie VIH et sida (Téléchargement: <http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen/01435/01795/index.html?lang=fr>). Bulletin de l'Office fédéral de la santé publique 2003; 9: 152 et 153.
3. Avis d'Experts n°20: Grossesse et VIH: prévention de la transmission verticale du VIH. SSGO 2007
4. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group [see comments]. *N Engl J Med*. 2000; 342: 921-9
5. Castilla J, del Romero J, Hernando V, Marinovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40: 96-101
6. Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43: 324-6
7. Warszawskia J, Tubiana R, Le Chenadeca J, Blanche S, et al. pour la cohorte ANRS de l'Enquête périnatale française (EPF). Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008, 22: 289-299.
8. Vernazza PL, Hollander L, Semprini AE, Anderson DJ and Duerr A: HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? *AIDS* 2006, Vol 20 No 4 635-6
9. Vernazza PL, Brenner I, Graf I. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. In: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22-25 juillet 2007. résumé MOPDC01.
10. Vernazza PL, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle (Téléchargement: [http://www.saez.ch/pdf\\_f/2008/2008-05/2008-05-089.PDF](http://www.saez.ch/pdf_f/2008/2008-05/2008-05-089.PDF)). Bulletin des médecins suisses 2008; 89: 165-169.
11. Kind C., Rudin C., Siegrist C.-A., Wyler C.-A., Biedermann K., Lauper U., Irion O., Schüpbach J., Nadal D., and the Swiss Neonatal HIV Study Group. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective caesarean section and zidovudine prophylaxis. *AIDS* 12: 205-10 (1998)
12. The International Perinatal HIV Group: Mode of delivery and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: A meta-analysis from fifteen prospective cohort studies. *NEJM* 340: 977-87 (1999)
13. The European Mode of Delivery Collaboration: Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 353: 1035-39 (1999)
14. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>
15. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al for the International PACTG 316 Team: Two-Dose Intrapartum/Newborn Nevirapine and Standard Antiretroviral Therapy to Reduce Perinatal HIV Transmission. *JAMA*. 2002; 288: 189-198
16. Shapiro D et al. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2004; San Francisco, CA. résumé 99
17. The European Collaborative Study: Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005 Feb 1; 40(3): 458-65. Epub 2005 Jan 7.
18. Nielsen TF, Hokegard KH. Postoperative cesarean section morbidity: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 1983. 146(8): 911-5.
19. Hebert PR, Reed G, Entman SS, et al. Serious maternal morbidity after childbirth: prolonged hospital stays and readmissions. *Obstet Gynecol*, 1999. 94(6): 942-7.
20. Lapaire O., Irion O., Koch-Holch A., Holzgreve W., Rudin C., Hoesli I. Et l'Etude de cohorte suisse VIH mère – enfant (MoCHiV) : Increased peri- and post-elective cesarean section morbidity in women infected with human immunodeficiency virus-1: a case-controlled multicenter study. *Arch Gynecol Obstet*. Jun; 274(3): 165-169. Epub 2006 May 5. (2006)
21. Fiore S, Newell ML, Thorne C, et al. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS*, 2004. 18(6): 933-8.
22. Cu-Uvin S, Snyder B, Harwell JI, et al: Association Between Paired Plasma and Cervicovaginal Lavage Fluid HIV-1 RNA Levels During 36 Months. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 584-587
23. The International Perinatal HIV Group: Duration of ruptured membranes and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: A meta-analysis from fifteen prospective cohort studies. *AIDS* 15: 357-68 (2001)
24. Morrison JJ, Rennie JM, Milton P. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: Influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 101-6
25. Connor E.M., Sperling R.S., Gelber R., et al.: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 331(18): 1173-80 (1994)
26. Sperling R.S., Shapiro D.E., Coombs R.W., et al.: Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 335(22): 1621-9 (1996)
27. Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, et al. Perinatal antiretroviral treatment and hemato-poiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* 2003; 17 (14): 2053-61
28. European Collaborative Study. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-1 infected mothers. *AIDS* 2004; 18: 2009-17
29. Blanche S., Tardieu M., Rustin P, et al.: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 354(9184): 1084-9 (1999)
30. E.R. Cooper, S. DiMauro, M. Sullivan, et al.: Biopsy-confirmed mitochondrial dysfunction in an HIV-exposed infant whose mother received combination antiretrovirals during the last 6 weeks of pregnancy. 15 International AIDS Conference, Bangkok, July 11-16 2004, TuPeB4394
31. Noguera A, Fortuny C, Munoz-Almagro C, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics* 2004; 114 (5): e598-603
32. Tovo PA, Chiappello N, Gabiano C, et al. Zidovudine administration during pregnancy and mitochondrial disease in the offspring. *Antivir Ther* 2005; 10 (6): 697-9
33. American Academy of Pediatrics: Work Group on Breastfeeding: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 1035-39
34. *Pediatric Clinics of North America* 2001; 48:1 und 48:2
35. Commission de nutrition de la Société Suisse de Pédiatrie: Recommandations 2008 pour l'alimentation du nourrisson. *Paediatrica* 2008; 19(1): 19-21
36. The Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. Late postnatal transmission of HIV-1 in breastfed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004; 189: 2154-66.
37. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283: 1167-74.

38. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187: 725-35.
39. Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM et al.: Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet* 2007; 369(9567): 1107-16
40. Becquet R, Ekouevi DK, Menan H, et al., ANRS 1201/1202 Ditrane Plus Study Group: Early mixed feeding and breastfeeding beyond 6 months increase the risk of postnatal HIV transmission: ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Prev Med* 2007 Dec 4. [Epub ahead of print]
41. Palombi L, Marazzi MC, Voetberg A, Magid NA: Treatment acceleration program and experience of the DREAM program in prevention of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS* 2007; 21 Suppl 4: S65-71
42. Thior I, Lockman S, Smeaton LM, et al., Mashi Study Team: Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study. *JAMA* 2006; 296(7): 794-805
43. Thorne C, Newell ML: Safety of Agents Used to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV Is There Any Cause for Concern? *Drug Safety* 2007; 30 (3): 203-213
44. Giuliano M, Guidotti G, Andreotti M, et al: Triple Antiretroviral Prophylaxis Administered During Pregnancy and After Delivery Significantly Reduces Breast Milk Viral Load A Study Within the Drug Resource Enhancement Against AIDS and Malnutrition Program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 286-291
45. Koulinska IN, Villamor E, Chaplin B, et al. Transmission of cell-free and cell-associated HIV-1 through breastfeeding. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41: 93-99.
46. Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, et al. Association of levels of HIV-1-infected breast milk cells and risk of mother-to-child transmission. *J Infect Dis*. 2004; 190: 1880-1888.
47. Roger L, Shapiro RL, Ndung'u T, Lockman S, et al: Highly Active Antiretroviral Therapy Started during Pregnancy or Postpartum Suppresses HIV-1 RNA, but Not DNA, in Breast Milk. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 192: 713-9
48. Armond S, Goldman AS, Cutberto Garza C, Buford L, Nichols BL, and Randall M, Goldblum RM: Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. *J Pediatr* 1982; Vol. 100, No. 4, pp. 563-567.
49. Shapiro RL, Holland DT, Edmund Capparelli E, et al: Antiretroviral Concentrations in Breast-Feeding Infants of Women in Botswana Receiving Antiretroviral Treatment. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 192: 720-7.
50. Amir LH, Forster DA, Lumley J, McLachlan H: A descriptive study of mastitis in Australian breastfeeding women: incidence and determinants. *BMC Public Health* 2007, 7: 62.
51. Michie C, Lockie F, Lynn W: The challenge of mastitis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 818-821.
52. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, et al.: Human Immunodeficiency Virus Load in Breast Milk, Mastitis, and Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 180: 93-8.
53. Willumsen JF, Filteau SM, Coutsooudis A, et al.: Breastmilk RNA viral load in HIV-infected South African women: effects of subclinical mastitis and infant feeding. *AIDS* 2003, 17: 407-414.
54. Coovadia H, Kindra G: Breastfeeding, HIV transmission and infant survival: balancing pros and cons. *Current Opinion in Infectious diseases* 2008; 21: 11-15.
55. Grace John-Stewart, MD,\* Dorothy Mbori-Ngacha, MD,† Rene Ekpini, et al. for the Ghent IAS Working Group on HIV in Women and Children. Breast-feeding and Transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 196-202.
56. Bertsche T., Haas M, Oberwittler H, et al.: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 1016-22
57. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
58. <http://www.pentatrials.org/guidelines.htm>