



Grossesse et VIH

A) Un peu de théorie

1. Séropositivité pour le virus HIV : présence d'anticorps contre le virus HIV.

- Soit asymptomatique
- Soit présence de complications infectieuses, tumorales ou neurologiques = Sida.
- Le virus détruit progressivement les lymphocytes T4, provoquant ainsi une immunodéficience responsable d'un ensemble d'infections opportunistes, de cancers opportunistes viro induits ou de complications neurologiques. L'état inflammatoire entraîne également un ensemble de pathologies cardiovasculaires, osseuse. En l'absence de traitement, l'infection aboutit au décès chez la majorité des patients

2. Mode de contamination

- Le virus se retrouve dans le sang, dans les sécrétions génitales et dans le lait maternel et peut donc se transmettre par voie sanguine (notamment pendant la grossesse et le travail), par voie sexuelle ou par l'allaitement maternel. La contagiosité est directement proportionnelle à la quantité de virus présente dans le sang et qui est mesurée par la charge virale (CV). Quand la charge virale est indétectable depuis longtemps (au moins 6 mois), le risque de transmission verticale ou sexuelle devient quasi inexistant.

3. Impact de la grossesse sur l'évolution de la maladie chez la mère

- Chez les patientes asymptomatiques et immunocompétentes, la grossesse n'accélère pas la progression de la maladie.

4. Influence du VIH sur la grossesse

- En l'absence de traitement, l'infection par le virus HIV est associée à une augmentation des taux de fausses couches, d'accouchements prématurés et d'hypotrophies foetales surtout dans les pays en développement.
- L'immunodéficience induite par la grossesse se surajoute à l'immunodéficience induite par le virus HIV et les complications infectieuses seront plus fréquentes.
- **En Belgique, on observe une augmentation des complications obstétricales chez ces patientes même immunocompétentes du fait de leurs nombreuses comorbidités médico-psycho-sociales ou des effets secondaires des traitements antirétroviraux**

5. Transmission mère enfant (verticale)

- Le taux de transmission varie en fonction de la charge virale maternelle et peut **atteindre 30% en l'absence de traitement antirétroviral**. (il est par exemple particulièrement élevé en cas de contamination pendant la grossesse)
- La transmission se fait essentiellement en fin de grossesse, surtout autour de l'accouchement et par l'allaitement maternel.
- Les mesures préventives et notamment un traitement antirétroviral permettant de rendre la charge virale indétectable, diminuent cette transmission verticale et la rendent inférieure à 1% .
- Chez les patientes sous trithérapie efficace dont la charge virale est indétectable dès le début de la grossesse et pendant l'accouchement et qui renoncent à l'allaitement maternel, **la transmission semble même avoir disparu**.

6. Prévention de la transmission mère enfant s'articule à 4 niveaux :

- réduire la charge virale maternelle plasmatique et génitale (trithérapie chez la mère) afin de la rendre indétectable le plus tôt possible, au plus tard pour l'accouchement. Eviter les gestes invasifs (PLA, CVS) tant que la charge virale n'est pas indétectable .
- diminuer l'exposition au virus à l'accouchement I (perfusion d'antirétroviraux dès l'accouchement chez les patientes à charge virale détectable et césarienne programmée chez les patientes à charge virale significative)
- prophylaxie post exposition (traitement du nouveau-né)
- supprimer l'exposition post-natale (éviter l'allaitement maternel)

B) Dépistage

- 1^{ère} cpn : sérologie proposée à TOUTES les patientes et non uniquement à celles supposées à risque (KCE).
- Chez les patientes à risque : retester en fin de grossesse.
- Dépistage des partenaires de toute patiente enceinte serait de mise mais s'oppose à des difficultés pratiques et éthiques.
- Dépistage bien entendu informé et consenti.
- En cas de grossesse non suivie admise en salle d'accouchement : test VIH en urgence.

C) Diagnostic et annonce

Séropositivité pour le virus HIV : présence d'anticorps contre le virus HIV.

1. Comment ?

Test Elisa : très sensible mais faux positif existe donc doit être confirmé par un test très spécifique : le western blot.

2. Elisa (+) mais Western Blott (-) :

- En principe faux positif. Sauf séroconversion récente
- Interrogez la patiente sur un risque éventuel d'infection HIV, sur un syndrome de séroconversion récent (syndrome grippal, syndrome mononucléosique, angine, fièvre persistante, éruption cutanée ...). Si oui : avis infectiologue , faire charge virale.
- S'il n'y a pas de doute, ne pas inquiéter la patiente et faire contrôle 1 mois après

3. Elisa (+) et Western Blott (+) :

=> = diagnostic d'infection VIH

- Faire en urgence un contrôle sur un 2^{ème} prélèvement pour être sûr qu'on a bien testé le sang de la patiente et exclure toute erreur de manipulation.
- Demander en même temps un bilan complémentaire (cfr. Infra : charge virale, génotype, taux de lymphocytes T4, IST ...)
- Le médecin ou sage-femme qui a demandé le test doit en principe être présent à l'annonce du diagnostic.
- Le résultat doit être annoncé à la patiente **seule** !
- L'encourager à annoncer sa séropositivité à son partenaire et proposer à celui-ci un test de dépistage (si négatif : sérologie encore à contrôler jusque 3 mois après le dernier rapport sexuel non protégé) .
- Une fois que la patiente aura intégré et compris son diagnostic d'infection par le virus HIV, s'assurer du statut VIH des autres enfants.
- Vu que plus vite la charge virale sera contrôlée, plus le risque de transmission verticale sera réduit, **s'assurer d'une prise en charge urgente**

D) Prise en charge et bilan initial

Dans tous les cas : prise en charge multidisciplinaire et spécialisée (infectiologue, pédiatre,obstétricien, psychologue, assistante sociale, médecin traitant).

- Examen clinique : recherche de polyadénopathies, muguet buccal, leucoplasie orale chevelue ...
- Biologie : hémogramme, taux de lymphocytes T4, charge virale, génotype , typage HLA

Le taux de lymphocytes T4 donne une idée de l'état de l'immunité de la mère et donc du risque qu'elle a ou qu'elle n'a pas de développer des infections opportunistes plus ou moins sévères.

La charge virale donnera une idée de sa contagiosité (partenaire sexuel, enfant) mais également de la vitesse d'évolution de son infection : plus la charge virale sera élevée, plus rapide sera la dégradation de son état immunitaire

- Co-infection : sérologie hépatite B, hépatite C, syphilis, toxoplasmose, CMV
- Recherche de gonocoque et de Chlamydia par PCR, dépistage du cancer du col de l'utérus
- Rx thorax si suspicion de tuberculose

E) Traitement antirétroviral

Ils diminuent le risque de transmission de façon très significative mais ne sont pas exempts d'effets secondaires tant chez la mère que chez le fœtus puis le nouveau né.

Le choix des antirétroviraux doit tenir compte :

- De la résistance du virus HIV (génotype, anamnèse des médicaments déjà reçus par la mère)
- De l'observance et des effets secondaires chez la mère
- Des risques pour l'enfant .

Il semble que tous les antirétroviraux provoquent une augmentation (faible) de la fréquence des complications chez le nouveau né. Il est dès lors très difficile de choisir.

Cependant certaines règles émergent des consensus :

- Limiter l'emploi du Tenofovir aux patientes coinfectedes par le virus de l'hépatite B, vu le risque discutable de néphrotoxicité et de toxicité osseuse de ce médicament. On n'hésitera cependant pas à le prescrire chez des patientes qui n'ont pas d'autres alternatives thérapeutiques (génotype). Ce risque pourrait théoriquement être majoré lorsque le Tenofovir est associé à l'Atazanavir/Ritonovir.
- Choisir une association hautement active (HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy)
- Eviter les molécules les plus récentes et donc les plus mal connues en terme de tératogénicité , carcinogénicité et mutagénicité .
- Changer l'efavirenz* (connue très tératogène chez l'animal) si grossesse de moins de 8 semaines (au delà trop tard)
- Proscrire l'association DDI -D4T (responsable d'acidose lactique chez les mères)

Le dernier consensus est de traiter tous les patients VIH positif quelle que soit leur état immunitaire et leur charge virale

Les patientes VIH connues seront donc déjà sous traitement avant leur grossesse de plus en plus souvent.

Cas particuliers :

Découverte de l'infection par le virus HIV en fin de grossesse :

Kivexa (si test HLB B57 négatif) ou Truvada en association avec Reyataz/Norvir ou Prezista/Norvir. En fonction de l'importance de la charge virale et du délai prévu de l'accouchement, on pourra ajouter un inhibiteur de l'intégrase (Isentress) qui fait chuter très rapidement la charge virale (un log par semaine). L'emploi d'une quadrithérapie (non classique) et d'un inhibiteur de l'intégrase (peu d'expérience dans la grossesse) devra être discuté avec un infectiologue.

Patientes avec CV mal contrôlée en fin de grossesse :

S'assurer de l'observance de la patiente et des raisons de cette non-observance.

Rechercher une résistance du virus HIV (génotype)

Modifier le traitement antirétroviral (tolérance ? simplification ? résistance ?) et ajouter l'Isentress

Surveillance du traitement :

- CV : tous les mois jusqu'à son indétectabilité puis 1 x par trimestre et toujours vers 36 semaines de grossesse
- Bilan sanguin mensuel ou trimestriel : NFS, test hépatiques, ionogramme, lipases, glycémie, fonction rénale, lactate.
- Consultation spécialisée urgente si : douleur musculaire, neuropathie périphérique, vomissement inexplicable, dyspnée (acidose lactique ?)
- Vigilance avec les interactions médicamenteuses. : anémie, diabète

F) Précautions particulières dans la prise en charge obstétricale en cours de grossesse

- Vigilance particulière vis-à-vis des risques de prématurité (co-morbidités, antiprotéases) et ce d'autant que le risque de transmission verticale est plus élevé si le bébé est prématuré.
- Diagnostic et traitement des IST (herpès, condylomes..)
- Le Trimetoprim (l'association Triméthoprim/sulfaméthoxazole) est indiqué en prophylaxie de la pneumonie à Pneumocystis ou de la toxoplasmose cérébrale en cas d'immunodéficience ($CD4 < 200$) et n'est pas contre-indiqué en cours de grossesse.
- Eviter autant que faire se peut une version externe et amnioscopie surtout si la CV est détectable
- PLA et CVS seulement si CV indétectable et sous antirétroviraux .
- Si RPPE avant 34 semaines : même attitude que chez les VIH négatif (initialiser en urgence ou potentialiser un traitement antirétroviral si CV détectable)
- Si RPPE après 34 semaines : induction ou césarienne en urgence selon la CV

G) Arbre décisionnel pour la voie d'accouchement

A 36 semaines : CV

- Indétectable : voie basse autorisée
- >1.000 ou indication obstétricale : césarienne électorive à 38 semaines
- Détectable mais < 1.000 : optimiser le traitement (observance ? + Isentress par ex) et contrôle cv 1 semaine plus tard (décision selon l'évolution de la CV)

H) Accouchement

Les traitements antirétroviraux et le mode d'accouchement sont décidés au cas par cas en réunion multidisciplinaire et doivent figurer sur le dossier.

1. Mode d'accouchement

- Soit essai voie basse autorisé (charge virale indétectable ou basse < 1.000)
- Soit césarienne électorive (parce que CV > 1.000 ou pour une raison obstétricale)

Si Grossesse non suivie + découverte HIV en salle d'accouchement ou si patiente connue avec une CV >1.000 admise avant la date prévue de la césarienne :

- Soit début du travail >> Césarienne (si grossesse > 34 semaines)
- Soit dilatation complète ou quasi complète : voie basse
- Soit situation intermédiaire : Avis senior obstétricien, infectiologue et patiente.

2. Traitement de la mère

- **Antirétroviraux habituels à poursuivre sans interruption y compris le jour de l'accouchement (même en cas de césarienne).**
- **Perfusion d'AZT (Retrovir*) si :**
 - Si la dernière charge virale connue est détectable
 - Si découverte HIV en salle d'accouchement (et donc CV inconnue)
 - Eventuellement si signes de Chorioamniotite ou de décollement placentaire ou prématurité (protocoles français)
 - Dose de charge 1 mg/kg en 1 heure et dose d'entretien de 0.5 mg/kg/h. Préparation: diluer 2 amp de 20 mL (200 mg) dans 500 mL de G5: la concentration d'AZT obtenue étant de 0,8 mg/mL, soit 1,25 mL de préparation X poids en kg correspond à 1 mg/kg d'AZT.
 - En cas de césarienne programmée, la perfusion est débutée 1h avant la césarienne jusqu'au clampage du cordon(ne pas postposer la césarienne si anomalies du RCF par ex)
 - En cas d'autorisation d'accouchement par les voies naturelles, la perfusion est débutée dès l'entrée en travail (l h à dose de charge puis dose d'entretien jusqu'au clampage du cordon).

- **Nevirapine (NVP, Viramune*)** 200 mg per os une fois par jour en salle d'accouchement si :
 - Patientes en travail avec *une CV > 1.000 et une HAART sans NVP.*

Puis avis infectiologue pour adapter la trithérapie de la mère (observance, résistance :si l'état immunitaire de la mère le nécessite, l'infectiologue pourra décider de maintenir une trithérapie à base de Viramune ou non. Si la patiente ne souhaite pas de trithérapie, on essaiera de maintenir une thérapie avec un IP pendant un minimum de 2 à 4 semaines, afin de permettre l'élimination de la Viramune et de ne pas créer de résistance à cette molécule.)

3. Précautions particulières :

- Les gestes suivants ont montrés avec plus ou moins de pertinence une augmentation du risque de transmission verticale :
 - Amnioscopie,
 - Décollement ou rupture artificielle des membranes, rupture prolongée de la poche des eaux
 - Gels de prostaglandines
 - Mesure du pH ou du lactate ou électrodes au scalp,
 - Capteur de pression interne
 - Extraction instrumentale avec ou sans lésions du scalp
 - Episiotomie etc.

Cependant depuis les traitement antirétroviraux avec CV indétectable : l'augmentation du risque n'est plus démontré et probablement négligeable mais par prudence , aucun de ces gestes ne sera appliqué en « routine ».

Par ailleurs si le CV n'est pas indétectable, devant une dyscinésie ou des anomalies du RCF l'indication d'une césarienne sera plus rapide.

- Lavage vaginal sous speculum avec un flacon unidose de 20 mL de chlorure de benzalkonium ou irrigation vaginale à la chloramine (10 gr dans 5 litre d'eau) à répéter toutes les 4 heures, à la rupture de poche ut d'expulsion.

4. Protection du personnel

Protection universelle « renforcée » : personnel entraîné, lunettes, masque, double paire de gants, casaque imperméable, chaussures imperméables, fils de suture avec aiguilles mousses, agrafes ou colle à la peau en cas de césarienne).

I) Prise en charge du nouveau né

- Clampage du cordon, différé autorisé d'une minute, après désinfection, sans le traire vers l'enfant
- Bain rapide à l'Hibiscrub ou bain de chloramine (bébé à terme en bonne santé)
- Si aspiration gastrique nécessaire : doit être atraumatique.

- Retrovir* sirop (IV si grande prématurité) pendant 4 semaines .
- Si mère non traitée ou charge virale détectable chez la mère à l'accouchement : risque d'infection du bébé majoré et BB à mettre sous trithérapie (exemple : Combivir/Viramune ou autre association en fonction du génotype maternel)

Tous les bébés naissent séropositifs pour le VIH (passage des anticorps maternels à travers le placenta) mais ne sont pas nécessairement infectés par le virus HIV

- Une prise de sang avant le J 2 sera faite pour la mesure de la CV ARN quantitative et la recherche de PCR ADN proviral. (pas au cordon vu de le risque de contamination par du sang maternel)
- Seule la précocité de cette analyse permet de distinguer une transmission éventuelle in utéro d'une transmission à l'accouchement.
- L'absence de transmission du virus ne sera établie que si ces CV restent négatives à 2-3 mois de vie si les anticorps disparaissent (ce qui peut prendre 12-18 mois)

L'allaitement maternel est contre-indiqué. Du Dostinex* est prescrit sauf contre-indication.

J) Postpartum

- La methergine est CI si la patiente reçoit des antiprotéases.
- Faire une mesure de la CV et un génotype si la charge virale est détectable en postpartum immédiat afin d'évaluer le risque de transmission du virus HIV et d'optimiser le traitement du nouveau-né en cas de virus résistant
- Poursuivre le traitement antirétroviral sauf exception
- Attention au risque *d'infection post-partum*.
- La contraception de choix est une double protection : préservatif + une plus efficace (la pilule oestroprogestative étant souvent ajoutée au retour des règles).
- L'efavirenz inhibe tous les contraceptifs hormonaux.
- Respecter la confidentialité (chambre seule si nécessaire).
- Assurer un soutien particulier en cas de conditions psychologiques, conjugales ou sociales difficiles.

Références :

- Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. Committee Opinion No. 635. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:1544–47. Available at: <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000466370.86393.d2>.
- Mandelbrot L, Tubiana R, LeChenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ578>.
- Camacho-Gonzalez AF, Kingbo MHY, Boylan A, Eckard AR, Chahroudi A, Chakraborty. Missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission in the United States. *AIDS* 2015;29:1511–15. Available at: <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000710>.
- Li N, Sando MM, Spiegelman D, Hertzmark E, Liu E, Sando D, et al. Antiretroviral therapy in relation to birth outcomes among HIV-infected women: a cohort study. *J Infect Dis* 2015. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv389>.
- 5. Belgian 2015 consensus on the management of HIV-1-infected pregnant women and the prevention of mother-to-child HIV transmission