

La sexualité et la grossesse de la femme confrontée au VIH/sida

Mai 2007

Claire Criton
Ingénieur de recherche CNRS
Docteur en médecine
claire.criton@inist.fr

Patricia Fener
Ingénieur de recherche CNRS
Docteur en médecine
patricia.fener@inist.fr

Sommaire

Introduction.....	- 8 -
Femme, VIH/sida et sexualité	- 9 -
<i>Impact sur la sexualité</i>	<i>- 9 -</i>
<i>Prise en charge de la sexualité de la personne séropositive</i>	<i>- 11 -</i>
Généralités.....	- 11 -
Usage des préservatifs dans les rapports sexuels.....	- 12 -
Co-infection VIH/sida, hépatites.....	- 13 -
Traitement post-exposition	- 13 -
Consultations de prévention.....	- 13 -
<i>Homosexualité féminine</i>	<i>- 14 -</i>
<i>Contraception</i>	<i>- 15 -</i>
Préservatif masculin	- 15 -
Préservatif féminin.....	- 16 -
Contraception hormonale.....	- 16 -
Contraception d'urgence.....	- 18 -
Dispositif intra-utérin	- 19 -
Stérilisation tubaire	- 19 -
Spermicides	- 19 -
<i>Ménopause.....</i>	<i>- 20 -</i>
Femme, VIH/sida et grossesse.....	- 21 -
<i>Epidémiologie</i>	<i>- 21 -</i>
Dans le monde	- 21 -
En France.....	- 21 -
<i>Désir d'enfant et VIH/sida.....</i>	<i>- 22 -</i>
<i>Interruption volontaire de grossesse.....</i>	<i>- 24 -</i>
<i>Choix et méthodes conceptionnelles</i>	<i>- 24 -</i>

La sexualité et la grossesse de la femme confrontée au VIH/sida

Risques des rapports non protégés programmés.....	- 24 -
Adoption.....	- 24 -
Insémination avec sperme de donneur.....	- 24 -
Assistance médicale à la procréation (AMP).....	- 25 -
<i>Techniques et résultats de l'AMP</i>	- 29 -
« Lavage de sperme ».....	- 29 -
Insémination intrautérine (IIU).....	- 31 -
Fécondation in vitro (FIV).....	- 31 -
Injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).....	- 32 -
Résultats.....	- 32 -
Centres français spécialisés en AMP de patients à risque viral.....	- 34 -
<i>Transmission mère-enfant (TME)</i>	- 35 -
Facteurs maternels.....	- 36 -
Facteurs obstétricaux.....	- 37 -
Facteurs néonataux.....	- 37 -
Allaitement.....	- 38 -
<i>Diagnostic du VIH/sida</i>	- 40 -
Chez la mère.....	- 40 -
Chez le futur père et partenaire de la femme enceinte.....	- 41 -
Chez le nouveau-né.....	- 42 -
<i>Traitement antirétroviral durant la grossesse</i>	- 43 -
Objectifs.....	- 43 -
Efficacité.....	- 43 -
Toxicité pour la mère.....	- 44 -
Toxicité pour l'enfant.....	- 44 -
Résistance aux antirétroviraux.....	- 46 -
Grandes lignes thérapeutiques.....	- 46 -
Cas particulier de l'infection VIH-2.....	- 48 -
Suivi de la femme pendant la grossesse.....	- 49 -

La sexualité et la grossesse de la femme confrontée au VIH/sida

Prophylaxie pendant l'accouchement.....	- 50 -
Suivi du nouveau-né.....	- 51 -
<i>Interaction grossesse et infection à VIH.....</i>	<i>- 54 -</i>
Influence de la grossesse sur l'infection à VIH.....	- 54 -
Influence de l'infection à VIH sur la grossesse.....	- 54 -
Conclusion	- 55 -
Bibliographie.....	- 56 -

Résumé : *La sexualité est le moment qui vient rappeler la présence du virus et la possibilité de transmission d'une maladie potentiellement létale, pouvant mettre en péril la qualité de la relation et éventuellement la pérennité du couple. Le fait d'être séropositif peut déclencher des troubles de la libido, un sentiment de culpabilité et d'injustice voire un épisode dépressif. Les effets secondaires des traitements tels que les troubles du sommeil ou les lipodystrophies peuvent également perturber la sexualité. L'adaptation des personnes à leur séropositivité et au risque n'est jamais totalement acquise et le maintien d'une conduite sexuelle sans risque sur le long terme est difficile et faillible. De nombreuses femmes homosexuelles ou bisexuelles ont des pratiques à risque sans avoir conscience des dangers de contamination par le virus du sida et par d'autres agents d'infections sexuellement transmissibles (IST). Des cas probables de transmission du VIH entre femmes ont d'ailleurs été décrits dans la littérature. La prise en charge des patientes infectées devra comprendre un bilan régulier de leur santé sexuelle en dissociant les échanges autour de la prévention de ceux liés à la sexualité. Il faut rappeler que seuls les préservatifs, qu'ils soient masculins ou féminins protègent du VIH et des principales infections sexuellement transmissibles, mais qu'il ne faut pas sous-estimer pour autant la difficulté d'utiliser le préservatif dans certaines situations. Lors de rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétéro ou homosexuels, un traitement antirétroviral post-exposition est possible, mais cette solution ne doit pas être un motif d'abandon de la prévention. Lors de la consultation, le médecin doit notamment s'assurer du niveau d'information de son patient sur les différents moyens de prévention, de ses compétences dans leur utilisation et rechercher les facteurs surdéterminants dans les prises de risque tels que l'alcoolisme et la toxicomanie.*

Le contrôle d'une éventuelle grossesse est particulièrement important chez la femme séropositive ou à risque. Le choix du moyen contraceptif devra tenir compte de nombreux critères tels que l'adhésion prévisible, la vie sexuelle et les relations avec les partenaires, les obstacles culturels et ethniques, et les contre-indications et interactions médicamenteuses. L'OMS (Organisation mondiale de la santé) ne recommande pas l'utilisation du dispositif intra-utérin chez la femme à risque VIH, chez la femme séropositive et chez les femmes au stade sida bien qu'à ce jour aucune étude n'ait confirmé que le stérilet puisse augmenter le risque de transmission du VIH. Le préservatif (masculin ou féminin) est la méthode de référence pour la prévention de la transmission sexuelle du VIH et des infections sexuellement transmissibles, mais son efficacité contraceptive est plus faible que celle des contraceptifs oraux. Les traitements administrés à la femme séropositive peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux et inversement, ces derniers peuvent modifier la concentration sanguine des antirétroviraux. La prescription d'un contraceptif oral doit donc tenir compte de ces interactions possibles. Un éventuel ajustement des doses et l'utilisation du préservatif pourront pallier ces inconvénients. Les données des différentes études sur l'augmentation du risque de transmission du VIH par les contraceptifs oraux sont contradictoires et peu concluantes. La contraception hormonale reste à l'heure actuelle une bonne option contraceptive pour la femme séropositive ou à risque. Les spermicides ne sont pas un moyen contraceptif efficace à proposer aux femmes en l'état actuel de leur développement.

De plus en plus de personnes infectées expriment le souhait de fonder une famille et d'avoir des enfants. Les progrès médicaux réduisent de plus en plus le risque de transmission du virus de la mère à l'enfant, qui est actuellement de 1 à 2 % tous traitements confondus. En l'absence de traitement, ce risque serait de 15 à 30 % pendant la grossesse et de 10 à 20 % pendant l'allaitement. Le nombre de femmes séropositives menant leur grossesse à terme est en augmentation constante.

Un couple dont l'un des deux partenaires est séropositif et qui désire un enfant pourra avoir recours à l'adoption, à l'insémination avec sperme de donneur ou à l'assistance médicale à la procréation (AMP). En aucun cas la pratique des rapports sexuels non protégés ne peut être recommandée en raison du risque de contamination qu'elle comporte. Actuellement, l'arrêté ministériel du 10 mai 2001 autorise le recours à l'AMP dans le contexte de l'infection à VIH, mais sous certaines conditions de prise en charge, notamment le statut immunovirologique du partenaire infecté. Le bilan des fonctions génitales des deux partenaires et l'analyse biologique et virologique du sperme orienteront le choix de la technique d'AMP utilisée : autoinsémination, insémination intra-utérine, fécondation in vitro ou injection intracytoplasmique de spermatozoïde. La fertilité féminine baissant avec l'âge, les projets d'enfant ne devront pas être trop différés. Dans les couples où l'homme est séropositif, le « lavage de sperme » permet de sélectionner une population de spermatozoïdes dont la charge virale est indétectable, réduisant à un niveau proche de zéro le risque de contamination de la femme et donc de l'enfant. Lorsque la femme est séropositive, la prévention de la transmission materno-fœtale et la réduction de la toxicité des antirétroviraux constituent les objectifs principaux de la prise en charge en AMP. Pour les couples dont les deux partenaires sont infectés par le VIH, la prise en charge en AMP permet d'éviter la contamination croisée ou surcontamination, de traiter un éventuel problème de fertilité et de ne pas remettre en cause une attitude de prévention systématique.

Lors du premier examen prénatal, la loi prévoit que toute femme enceinte doit se voir proposer un test de dépistage de l'infection à VIH, mais qu'en aucun cas celui-ci n'est obligatoire même s'il est fortement recommandé. Pour qu'un enfant né de mère séropositive soit déclaré non infecté, il faut deux sérologies ELISA négatives avant l'âge de 18 mois ou une sérologie ELISA négative après 18 mois, sans autre preuve biologique d'infection ni critère clinique définissant le sida.

Le traitement antirétroviral de la mère pendant la grossesse et au moment de l'accouchement, celui du nouveau-né après la naissance ainsi que l'allaitement artificiel exclusif lorsque cela est possible, permettent de limiter au maximum la transmission materno-fœtale. Bien que l'AZT en monothérapie reste une alternative possible, la trithérapie est l'option thérapeutique la plus utilisée. Elle sera simplement continuée chez la femme déjà traitée si elle n'est pas toxique pour l'embryon et a fait preuve de son efficacité (charge virale inférieure à 400 copies/ml). Chez la femme débutant une grossesse en l'absence de traitement et ayant une indication à être traitée, la trithérapie sera démarrée à la douzième semaine d'aménorrhée en proscrivant les molécules à toxicité potentielle pour la mère et l'enfant. Par contre, en l'absence d'indication à traiter la mère, les antirétroviraux ne seront démarrés qu'au début du troisième trimestre afin de limiter la durée d'exposition du fœtus.

La césarienne programmée ne doit pas être systématique et les recommandations actuelles la préconisent en cas de charge virale maternelle détectable en fin de grossesse, de monothérapie par AZT ou chez les femmes n'ayant pas été traitées.

Le traitement antirétroviral par AZT de l'enfant après l'accouchement est systématique et débuté dans les heures qui suivent la naissance. La durée recommandée est de 6 semaines. Il pourra être intensifié dans certaines situations. L'enfant devra être surveillé cliniquement et biologiquement pendant environ deux ans.

L'allaitement au sein comportant un risque additionnel important de transmission du VIH, il est préférable, quand cela est possible et sûr, de nourrir l'enfant exclusivement au biberon. Dans les pays où l'alimentation de substitution n'est pas envisageable pour diverses

La sexualité et la grossesse de la femme confrontée au VIH/sida

raisons, l'allaitement maternel exclusif est recommandé pendant les premiers mois, l'allaitement mixte semblant encore majorer le risque de transmission.

Bien que la prise en charge actuelle de la grossesse ait fait baisser le taux de transmission verticale aux alentours de 1 %, le problème de la toxicité potentielle des antirétroviraux pour la mère et le fœtus, et son impact à long terme pour l'enfant demeurent difficile à évaluer. La réduction maximale de la charge virale maternelle par un traitement adapté est particulièrement importante pour limiter le risque de survenue de résistance aux antirétroviraux ultérieurement chez la mère et l'enfant.

Introduction

Grâce à la thérapie antirétrovirale, de nombreuses personnes séropositives ont vu leur état de santé s'améliorer, leur qualité de vie se rétablir et leur espérance de vie augmenter. Auparavant, dans les pays développés, l'annonce de la séropositivité entraînait le deuil de toute relation amoureuse et était un frein au projet de fonder une famille et au désir d'enfant, la personne se sachant condamnée à mourir prématurément.

La situation ayant changé, la personne séropositive envisage un avenir, une carrière et bien évidemment une vie sexuelle et pourquoi pas une grossesse (2002 [16]).

Il est nécessaire que ce désir des personnes infectées hétéro ou homosexuelles d'avoir une sexualité de qualité et éventuellement de fonder une famille puisse être entendu et pris en charge par l'équipe soignante. Les séropositifs peuvent avoir une sexualité riche tout en étant non contaminante. Concevoir un enfant quand l'un des membres du couple est séropositif tout en minimisant au maximum le risque de contamination du partenaire ou de l'enfant est actuellement possible. La procréation médicalement assistée, entre autre, apporte plusieurs solutions.

Femme, VIH/sida et sexualité

Impact sur la sexualité

Selon les études, 25 à 71 % des personnes séropositives présentent des troubles de la sexualité (Yeni 2006 [39]) (Florence, Schrooten *et al.* 2004 [70]).

Pour la personne séropositive, les relations sexuelles sont les moments qui viennent lui rappeler la présence de sa maladie. Elle prend conscience qu'elle peut transmettre une maladie létale (Delfraissy 2002 [30]). C'est pourquoi beaucoup d'entre elles choisissent des partenaires également infectés par le VIH (Delfraissy 2002 [30]).

Dans un couple sérodiférent, des blocages de la libido, plus ou moins prolongés, voire le sacrifice de la sexualité peuvent survenir par peur de contaminer l'autre. Un surinvestissement de la relation par le VIH peut mettre en péril la stabilité et la pérennité du couple en orientant différemment l'accomplissement sexuel (2004 [21]).

Des difficultés peuvent survenir aussi lorsqu'un des deux membres du couple séronégatif devient séropositif. Le couple se rend compte alors qu'il vivait plus ou moins dans l'illusion de la fidélité et qu'il n'avait pas conscience des risques. La sexualité devra être repensée entièrement en matière de prévention. Le stéréotype du couple fidèle hors d'atteinte doit être abandonné (2004 [21]).

La majorité des contaminations par le VIH étant d'origine sexuelle, le fait d'être séropositif déclenche fréquemment l'apparition d'un sentiment de culpabilité (2002 [15]). Souvent, les femmes séropositives ont la sensation d'avoir été bernées. Elles trouvent injuste d'avoir été contaminées à la suite d'un rapport sexuel, surtout si celui-ci ne s'est pas produit dans le cadre d'une relation amoureuse. La peur, et parfois aussi l'amertume les poussent à faire le deuil de leur sexualité. Certaines ne reprendront ainsi la sexualité que dans le contexte d'une histoire d'amour (2002 [15]).

L'accompagnement sexologique joue un rôle important. En réalité, l'observation de couples discordants (un partenaire séropositif, l'autre séronégatif) prouve que l'on peut avoir une sexualité de qualité pendant des années tout en se protégeant. Cependant, pour éviter que le préservatif n'affadisse la sexualité, il est nécessaire de développer des pratiques sexuelles assez riches, non contaminantes. Or, certains auteurs pensent que notre culture religieuse fait que nous tendons tous à survaloriser le coït par rapport aux caresses et autres gestes amoureux (2002 [15]).

Les atteintes physiques, psychiques et sociales induites par l'infection à VIH et/ou par son traitement peuvent se traduire par une fatigue, des problèmes neurologiques liés à la pathologie, des deuils répétés, la réticence des partenaires lorsque le statut sérologique est annoncé, l'impression de perte de séduction, un sentiment de colère et de désespoir, la peur de transmettre le virus... Ces dérèglements sont souvent liés aux épisodes dépressifs dont sont victimes les séropositifs à la suite du diagnostic (Delfraissy 2002 [30]).

Les femmes séropositives, quant à elles, ont une image d'elles-mêmes détériorée par l'impact de leur séropositivité sur l'idée qu'elles se font de la féminité dans leur imaginaire (Delfraissy 2002 [30]).

Il est incontestable aussi que certains effets secondaires des traitements comme les problèmes digestifs, les troubles du sommeil, les lipodystrophies (accumulation de graisse en certains endroits du corps) peuvent perturber la sexualité (2002 [15]).

Lorsqu'une personne séropositive exprime une sexualité heureuse, elle se perçoit en meilleure santé que les autres, ce qui entraîne une meilleure observance du traitement. Ces dernières années la situation a considérablement évolué et, actuellement, beaucoup de séropositifs ont une vie « quasi-normale » (2002 [15]).

Il faut savoir qu'en matière de prévention, la plupart des personnes atteintes adopte des comportements protégés mais que personne n'est infaillible et qu'il est toujours difficile de maintenir une conduite sexuelle sans risque sur le long terme (Yeni 2006 [39]; Delfraissy 2002 [30]).

Les recherches montrent l'existence de comportements sexuels à risque parmi les séropositifs ayant maintenu une activité sexuelle, la fréquence des risques observée étant très variable. Des facteurs personnels précis expliquent ces prises de risque (Delfraissy 2002 [30]) :

- « l'ignorance et le manque d'information dans les groupes les plus démunis et parmi les jeunes séropositifs ;
- les perceptions négatives du préservatif ;
- les difficultés à communiquer sur son orientation sexuelle, sa séropositivité et les thèmes de la sexualité à moindre risque ;
- la personnalité, notamment le manque de confiance dans ses capacités à négocier le risque, l'attitude compulsive face à la sexualité ;
- les états émotionnels tels que l'anxiété, les dépressions, les sentiments de solitude et de victimisation ;
- le mode de vie tel que la consommation de produits qui abaissent la vigilance (alcool, drogue, psychotropes, poppers...), la multiplication des rencontres, surtout avec des partenaires anonymes, la fréquentation de certains lieux publics de drague type backrooms et les normes en vigueur dans les groupes ;
- des épisodes de fragilité dans la vie de couple tels que le début de la relation, la stabilité de la relation avec l'abandon de la protection ou lors de l'établissement de nouvelles relations à l'extérieur du couple. »

L'adaptation des personnes atteintes à leur état de séropositivité et au risque n'est jamais totalement acquise et le risque VIH ne constitue pas toujours la préoccupation majeure du séropositif dont la sexualité est jalonnée d'une succession de compromis et de transactions par rapport à sa maladie. Les moments de rupture et de fragilité affective et sociale, de deuil et le fait d'être asymptomatique peuvent être à l'origine de prise de risque plus grande.

La femme séropositive se pose souvent la question de savoir s'il faut annoncer sa séropositivité ou non. Le dire au début d'une relation, c'est prendre le risque d'un rejet. Mais comment faire lorsqu'elle ne l'a pas dit d'emblée à son partenaire ? Elle craint de débiter sa relation sur de mauvaises bases en ne l'annonçant pas. Elle ne rencontre pas toujours le rejet mais aussi l'incrédulité face à sa maladie. Pour la majorité des hommes, le sida ne peut concerner que les autres et pas la personne qui est en face de soi, et notamment pas la femme que l'on désire (2004 [21]). Certaines pensent qu'en annonçant leur séropositivité, elles pourront systématiser l'usage du préservatif, et c'est alors qu'elles rencontrent des résistances : leur partenaire ne veut pas l'utiliser, voire le retire subrepticement.

La femme hétérosexuelle séronégative doit faire face à son propre déni de l'épidémie et à la difficulté d'imposer des pratiques sûres dans ses relations sexuelles (2004 [21]).

La jeune fille séropositive qui va commencer sa vie affective et sexuelle aura à gérer le fait de dire ou ne pas dire sa séropositivité additionnée à toutes les autres difficultés qu'on affronte à cet âge. « Il faudra qu'elle soit deux fois plus forte » (2004 [21]).

Prise en charge de la sexualité de la personne séropositive

Généralités

Les médecins hospitaliers et/ou de ville doivent faire un bilan régulier de la santé sexuelle de leurs patients, en prenant soin de dissocier les échanges autour de la prévention de ceux sur la sexualité. Le simple fait de « pouvoir en parler » apporte déjà du réconfort aux patients (Delfraissy 2002 [30]). L'écoute, le respect et l'absence de jugement sont des éléments primordiaux dans la prise en charge (Yeni 2006 [39]).

La solitude affective aggravée suite à la découverte de la séropositivité VIH ; la précarité sociale et financière, la perte de confiance en soi, la peur de contaminer l'autre, les modifications corporelles, la difficulté à annoncer à/aux partenaires sa séropositivité, les traumatismes liés à la perte d'un/une partenaire ou d'un enfant, les suites d'un divorce ou d'une séparation seront recherchés lors d'une première consultation (Delfraissy 2002 [30]).

Le médecin s'attachera aussi à déceler les conséquences psychologiques de la séropositivité elle-même et/ou de la prise médicamenteuse d'une polythérapie (fonction « rappel » de la présence d'une maladie sexuellement transmissible) ainsi que les troubles de la fonction érotique dus à la nécessité de gérer le risque de transmission du VIH lors des relations sexuelles (Delfraissy 2002 [30]).

La prise en charge d'une personne séropositive doit comporter obligatoirement des échanges autour de la prévention. Ce thème pourra être abordé (Yeni 2006 [39]) (Delfraissy 2002 [30]) :

- « lors des premières prises de contact, à distance de l'annonce de la séropositivité ;
- dans le contexte de couples sérodifférents, de la rencontre récente de partenaire(s) ou lors de l'incitation à révéler sa séropositivité aux partenaires ;
- dans le contexte de rapports sexuels avec des partenaires multiples ;
- en évoquant l'existence de la prophylaxie post-exposition sexuelle au VIH ;

- périodiquement au cours des consultations de suivi, au même titre que l'on s'enquiert du sommeil, de l'appétit, des conditions sociales ou de l'entourage affectif ;
- à la suite de l'initiation d'un traitement antirétroviral ;
- lors de la suspension d'un traitement et/ou lors des contrôles de la charge virale qui augmente sans traitement et qui accroît probablement la transmissibilité ;
- en réponse à des questions ayant trait à la sexualité et formulées directement ;
- dans le cadre de l'initiation et du suivi d'une contraception ;
- lors d'une consultation pour une infection sexuellement transmise ou pour les hépatites virales (VHC, VHB, VHA) ».

Le médecin pourra rechercher l'orientation sexuelle du patient, son degré d'information sur les modes de transmission et de prévention, les facteurs surdéterminants dans les prises de risque (alcoolisme, toxicomanie), la volonté et l'aptitude à négocier l'utilisation d'un moyen de prévention (préservatif) avec son partenaire, la connaissance ou non par le partenaire de la séropositivité, l'appréciation par la patiente de la qualité de ses rapports sexuels (Yeni 2006 [39]).

Un examen clinique des organes génitaux et de l'orifice anal est nécessaire une fois par an. Cet examen a pour but de prévenir et/ou traiter de possibles infections urinaires ou anales, d'éventuelles infections sexuellement transmissibles (IST), des problèmes dermatologiques (Yeni 2006 [39]) (Delfraissy 2002 [30]).

Le message de prévention doit être simple. Seule l'utilisation des préservatifs, qu'ils soient « masculins » ou « féminins », protègent du VIH et des principales IST. La transmission du virus dépend de la réceptivité du partenaire et de la charge virale. Celle-ci augmente lors de la primo-infection, des échecs thérapeutiques, des arrêts de traitements ou en l'absence de traitement. Le médecin doit tenir compte de la difficulté d'utiliser le préservatif dans certaines situations et proposer un plan de prévention adapté à chaque patient.

Usage des préservatifs dans les rapports sexuels

Des contaminations VIH liées aux fellations non protégées ont été décrites dans la littérature. Ce mode possible de contamination doit être rappelé, d'autant que la transmission des infections sexuellement transmissibles (IST) est fréquente par ce mode de rapport, et que les IST augmentent le risque de transmission du VIH. Le patient doit également être informé du risque de surcontamination ou de re-contamination VIH lors de relations non protégées entre personnes séropositives.

L'utilisation du préservatif est le seul moyen efficace de lutter contre la contamination par voie orale. Pour le confort, des préservatifs non lubrifiés peuvent être conseillés. Il est déconseillé, du fait du risque de saignement, de se brosser les dents avant de pratiquer une fellation.

Il existe une alternative au préservatif masculin : le préservatif féminin qui peut être mis en place, dans le vagin ou dans l'anus, plusieurs heures avant le rapport sexuel. Fabriqué en polyuréthane, le Fémidom® permet d'alterner les comportements préventifs. Il est en vente

dans toutes les pharmacies, le plus souvent sur commande, son coût reste encore élevé, autour de 2 euros l'unité.

L'utilisation des préservatifs doit s'accompagner d'une réflexion avec la patiente sur la contraception (Delfraissy 2002 [30]).

Co-infection VIH/sida, hépatites

Une enquête récente montre que 40% des patients séropositifs pour le VIH n'ont pas de marqueurs du virus de l'hépatite B (VHB) et donc n'ont pas été vaccinés contre l'hépatite B.

L'hépatite A, d'évolution clinique souvent plus sévère, peut se transmettre par les rapports bucco-anaux.

L'hépatite C est la plus fréquente des hépatites chroniques virales chez les personnes atteintes par le VIH. En France, environ 30 % des personnes infectées par le VIH sont atteintes par le VHC, la transmission par le sang, commune aux deux virus, expliquant cette fréquence (2001 [14]).

Chez les personnes atteintes par le VIH, le dépistage systématique du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'hépatite B (VHB), les vaccinations contre l'hépatite B et l'hépatite A (VHA), l'utilisation du préservatif et le non-échange des seringues et des pailles entre usagers de drogue sont fondamentaux en matière de prévention. (Delfraissy 2002 [30]).

Traitement post-exposition

Le patient séropositif doit savoir que son ou ses partenaire(s) peuvent bénéficier d'un traitement antirétroviral post-exposition en cas de rapports sexuels non protégés ou de partage de matériel d'injection (trithérapie pendant un mois). Il faudra veiller à ce que cette possibilité ne soit pas un motif d'abandon de la prévention (Delfraissy 2002 [30]). Les modalités de ce traitement sont développées dans le dossier sur le dépistage.

Consultations de prévention

Différents thèmes feront l'objet d'entretiens en fonction des besoins du patient. Le médecin devra veiller à faciliter l'expression personnelle des personnes séropositives sur leur contexte de vie, leurs pratiques sexuelles, l'impact de la maladie et des traitements. Ces consultations peuvent être réalisées soit dans le circuit de soins du patient soit dans des lieux externes aux soins (associatifs, libéraux). Elles permettent d'évaluer (Delfraissy 2002 [30]) :

- le risque réel et le risque perçu face au sida ;
- les modalités de transmission du VIH et éventuellement des IST ;
- le sentiment d'efficacité personnelle des patients face à l'adoption d'un comportement de prévention ;
- le degré d'information et l'attitude envers les moyens de prévention (préservatif) ;

- les compétences dans l'utilisation de ces moyens, la performance perçue de l'utilisation du préservatif ;
- L'aptitude à communiquer et à négocier dans les situations sexuelles avec les partenaires ;
- les facteurs surdéterminants dans les prises de risque (alcool, drogues) ;
- la possibilité de communiquer sur sa séropositivité VIH avec ses partenaires sexuels ;
- la connaissance des adresses et numéros utiles ainsi que toute autre orientation vers des ressources utiles (sida-Info Service ([7]), sexologue, psychologue, consultation de prévention, groupes de paroles sur la prévention).

Homosexualité féminine

Il y a peu de données sur la transmission VIH d'une femme à une autre et bien qu'aucune transmission n'ait été établie de façon formelle, toute pratique sexuelle impliquant le contact entre une muqueuse ou une plaie ouverte et des sécrétions vaginales, du sang menstruel ou du sperme comporte un risque de transmission du VIH (Fishman and Anderson 2003 [69]) (Arend 2003 [48]). C'est le cas de tout acte sexuel oral, anal, ou vaginal avec un/une partenaire séropositive, du partage d'objet sexuel ou de rasoir, et des jeux sadomasochistes impliquant des blessures avec saignement. De même le brossage de dent avant un acte sexuel est à proscrire (Fishman and Anderson 2003 [69]).

En 2000, des cas probables de transmission VIH entre femmes ont été décrits dans la littérature, mais aucune étude statistique n'a été publiée (Fishman and Anderson 2003 [69]).

Certaines infections sexuellement transmissibles comme l'hépatite B ou l'infection à VIH peuvent être transmises lors d'une pénétration. Le risque est avéré surtout en période de règles ([3]).

De nombreuses lesbiennes ont des pratiques à risque sans avoir conscience des dangers d'infection, par le virus du sida mais aussi par d'autres agents de maladies sexuellement transmissibles (2003 [20]).

Les lesbiennes et les bisexuelles prendraient plus de risque en matière de comportements sexuels que les homosexuels masculins. La raison serait une moindre information sur les pratiques dangereuses et un moindre suivi gynécologique, puisque, souvent, celui-ci est associé à un suivi contraceptif (2004 [109]). De plus la croyance que l'homosexualité féminine est une sexualité à moindre risque pour la transmission du sida conduit à des pratiques à risque de contamination (Fishman and Anderson 2003 [69]) (Stevens and Hall 2001 [111]).

Chez les lesbiennes, le taux de rapport sexuel avec des hommes bisexuels et avec des toxicomanes est plus élevé que chez les autres femmes, ce qui est un facteur de risque supplémentaire de transmission VIH (Koh, Gomez *et al.* 2005 [82]).

L'utilisation de moyens de protection comme les préservatifs masculins, le préservatif féminin, les gants en latex et bien sûr les digues dentaires permet d'éviter tout risque de contamination. Ils sont tous à usage individuel et unique ([3]).

Certaines pratiques sont contaminantes et nécessitent de se protéger par des mesures simples ([4]) (2003 [20]) et une prévention en direction des lesbiennes passe nécessairement par le fait de nommer les pratiques, de les expliquer, et pour chacune d'elles de mettre en avant les outils de prévention les plus adaptés :

- le multipartenariat augmente le risque de transmission d'infections sexuellement transmissibles ;
- pour le cunnilingus ou l'anulingus, surtout en période de règles, il est conseillé d'utiliser une digue dentaire (carré de latex ou polyuréthane), un préservatif masculin découpé ou un gant en latex découpé (gant sans talc ou lavé avant usage car l'association latex/talc peut déclencher des allergies). La digue doit recouvrir l'intégralité de la vulve, du vagin, des petites et grandes lèvres et doit être maintenue en place durant l'acte avec les deux mains sans la tendre. La protection buccale est à usage unique ; il faut changer de digue si l'on passe d'un cunnilingus à un anulingus, et d'une partenaire à une autre ;
- si des objets sexuels sont utilisés, il faut les nettoyer avec de l'eau tiède et du savon et les désinfecter après les avoir utilisés ;
- si des objets sexuels sont partagés avec des partenaires, il faut veiller à utiliser des préservatifs masculins différents lors de chaque pénétration (vaginale ou anale) ou à ce que chacune des partenaires utilise un préservatif féminin (pénétration vaginale) ;
- pour les pénétrations avec la main, il faut utiliser des gants en latex à superposer et à retirer un à un au fur et à mesure des doigts ;
- il faut changer de préservatif masculin, de gant en latex ou utiliser des préservatifs féminins avant de passer d'une pénétration anale à une pénétration vaginale ;
- les piercings des organes génitaux et de la langue peuvent saigner pendant plusieurs jours. Il est donc fortement recommandé d'avoir des rapports sexuels protégés durant la période de cicatrisation.

Contraception

Toute femme séropositive doit se voir proposer le préservatif comme moyen contraceptif, mais malheureusement elle n'a pas toujours la maîtrise de son utilisation (Yeni 2006 [39]).

Le contrôle d'une éventuelle grossesse est particulièrement important dans le contexte du sida, et une consultation de gynécologie doit être systématiquement proposée pour aborder la question et faire le choix du meilleur moyen contraceptif en tenant compte de la vie sexuelle, des contre-indications, des obstacles culturels ou ethniques, de l'adhésion prévisible par la patiente et de ses relations avec son partenaire sexuel (Delfraissy 2002 [30]) (2005 [27]).

Préservatif masculin

Toutes les femmes séropositives ou à risque doivent se voir proposer ce moyen contraceptif, car il constitue la méthode de référence pour la prévention de la transmission sexuelle du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles.

Cependant, son efficacité contraceptive est plus faible que celle des contraceptifs oraux (Yeni 2006 [39]) (2005 [27]) (Delfraissy 2002 [30]).

Préservatif féminin

Son taux d'échec comme contraceptif est élevé (12,2 à 22,2 % en utilisation « normale », 5 % en utilisation « parfaite » c'est-à-dire à chaque rapport sexuel) (Yeni 2006 [39]) (Bounds 1997 [51]) mais il donne à la femme l'avantage de la maîtrise de la contraception (Delfraissy 2002 [30]).

Contraception hormonale

Les pilules oestroprogestatives peuvent être utilisées **conjointement au préservatif** pour prévenir le risque de grossesse en cas d'échec du préservatif. Cependant, dans les études, le fait de prendre la pilule est clairement associé à une moindre utilisation du préservatif pouvant augmenter le risque de transmission VIH (Yeni 2006 [39]) (Stephenson 1998 [110]) (Diaz, Schable *et al.* 1995 [64]).

L'efficacité des méthodes contraceptives hormonales, et en particulier oestroprogestatives peut être diminuée par les traitements administrés à la femme séropositive. De même la concentration sanguine des médicaments peut être augmentée ou diminuée par les contraceptifs hormonaux (2005 [27]) :

- le ritonavir, le nelfinavir et le lopinavir diminuent de 40 à 47 % la concentration d'oestroprogestatifs, et la névirapine de 19% (2002 [17]) en diminuant le taux d'éthinylestradiol, ce qui entraîne une possible diminution de l'efficacité contraceptive et justifie l'utilisation d'une pilule dosée à 30 µg (Yeni 2006 [39]) (2005 [27]) (Delfraissy 2002 [30]). Une méthode complémentaire ou alternative de contraception doit être envisagée ;
- l'efavirenz, le fosamprénavir, l'indinavir, et l'atazanavir en augmentent la concentration (2002 [17]) par accroissement du taux d'éthinylestradiol et de la noréthindrone (progestérone) pour les deux derniers (Yeni 2006 [39]) (2005 [27]). Le taux de noréthindrone est augmenté de plus de 100 % avec l'atazanavir (2005 [27]). L'augmentation du taux d'éthinylestradiol plasmatique sous éfavirenz et indinavir expose les femmes à de possibles effets secondaires notamment une augmentation du risque thrombo-embolique (Yeni 2006 [39]) (Delfraissy 2002 [30]). Cette association doit donc être évitée et la femme informée des risques potentiels (Delfraissy 2002 [30]) ;
- l'amprénavir augmente les taux sanguins d'éthinylestradiol et de noréthindrone, mais inversement, les oestro-progestatifs diminuent les taux d'amprénavir. Cette association est déconseillée et une autre méthode de contraception recommandée (2005 [27]) ;
- la rifampicine administrée dans la prophylaxie de certaines méningites, dans le traitement de la tuberculose diminue l'efficacité des contraceptifs oraux (2002 [17]) ;
- les tétracyclines, la pénicilline, les hypoglycémiant par voie orale, les antidépresseurs tricycliques, les anticoagulants oraux, les bêta bloquants, la méthyldopa, la vitamine

C, les benzodiazépines et les antiépileptiques sont connus également pour interagir avec les contraceptifs oraux (2005 [27]) ;

- peu d'informations sont actuellement disponibles concernant les interactions possibles avec l'utilisation des nouvelles méthodes contraceptives (anneau vaginal, patch, injections d'oestrogostatifs) (2005 [27]).

Figure 1 : interactions entre les antirétroviraux et l'éthinylestradiol

Antirétroviraux	Effet sur l'éthinylestradiol (EE)	Adaptation posologique
Inhibiteurs nucléosidiques		
Nelfinavir	Diminue le taux de 47 %	30 microgramme d'EE
Ritonavir	Diminue le taux de 40 %	30 microgramme d'EE
Lopinavir	Diminue le taux de 42 %	30 microgramme d'EE
Névirapine	Diminue le taux de 19 %	30 microgramme d'EE
Efavirenz	Augmente le taux de 37 %	30 microgramme d'EE
Indinavir	Augmente le taux de 24 %	15 ou 20 microgramme d'EE
Amprénavir	Interactions potentielles	?
Delavirdine	Pas de données	?
Saquinavir	Pas de données	?

La prescription des progestatifs doit tenir compte du fait qu'ils entraînent parfois une baisse de la libido, une sécheresse vaginale et parfois des troubles de l'humeur, pouvant gêner l'épanouissement de la sexualité (Delfraissy 2002 [30]). Ils peuvent être utilisés dans la plupart des cas où il existe une contre-indication métabolique ou vasculaire aux oestrogènes (hyperlipémie, diabète, tabagisme...) (Yeni 2006 [39]). L'implant, efficace pendant 3 ans, est certainement la contraception progestative la plus utile aux femmes infectées par le VIH souhaitant une efficacité optimale sur une période prolongée (Delfraissy 2002 [30]). L'association ritonavir-lévonorgestrel est contre-indiquée (Yeni 2006 [39]) (Delfraissy 2002 [30]).

La prescription d'un contraceptif oral doit tenir compte de ces interactions possibles. L'utilisation de méthodes alternatives ou l'ajustement des doses doit être éventuellement

envisagé (2005 [27]). Un oestroprogestatif ayant un dosage d'éthilyloestradiol supérieur à 20 microgrammes doit être prescrit dans les cas d'association diminuant l'efficacité contraceptive. L'utilisation associée du préservatif pourra compenser cette diminution potentielle (Delfraissy 2002 [30]).

Les deux contre-indications majeures à la contraception hormonale sont :

- les troubles métaboliques comme l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie, fréquentes chez les femmes infectées traitées (cholestérol total >2.50 g/l et triglycérides > 2 g/l) (Yeni 2006 [39]) (Delfraissy 2002 [30]) ;
- les interactions médicamenteuses avec certains antirétroviraux (inhibiteur de protéase et inhibiteur non nucléotidique) (Yeni 2006 [39]) (Delfraissy 2002 [30]).

La co-infection par le virus de l'hépatite B ou C n'est pas une contre-indication à la prise d'oestro-progestatifs (Delfraissy 2002 [30]).

Le professionnel de santé doit discuter avec chaque femme à risque VIH des raisons pour lesquelles elle désire un moyen contraceptif (prévention d'une grossesse non désirée et/ou prévention de la transmission sexuelle du VIH), et lui expliquer que l'utilisation simultanée de différents moyens contraceptifs est nécessaire pour atteindre de façon efficace ces deux objectifs bien distincts (Diaz, Schable *et al.* 1995 [64]).

Plusieurs études ont évalué la contraception hormonale en tant que facteur de risque de transmission du VIH. Elles ont étudié l'effet des oestroprogestatifs sur la susceptibilité à l'infection VIH chez les femmes séronégatives et sur l'inféctivité des partenaires de femmes séropositives (Delfraissy 2002 [30]) (Stephenson 1998 [110]).

Les pilules oestroprogestatives peuvent être la cause d'ectropion du col de l'utérus (ectopie cervicale). Elles augmentent la susceptibilité de l'épithélium glandulaire à l'infection et facilitent également les décharges virales provenant du réservoir cervical, augmentant ainsi le risque théorique de contamination. A l'inverse, elles diminuent le flux des règles, modifient le pH vaginal et augmentent la viscosité des glaires cervicales, diminuant ainsi ce risque théorique (Delfraissy 2002 [30]) (Stephenson 1998 [110]).

Les données des différentes études sont contradictoires et peu concluantes sur les risques réels de transmission VIH (2005 [27]). A l'heure actuelle, du fait de son efficacité, de sa relative innocuité et de sa facilité d'utilisation, la contraception hormonale reste une bonne option contraceptive pour la femme séropositive ou à risque. Mais il faut la mettre en garde contre le fait que la pilule ne protège pas du risque de transmission du VIH, et que l'utilisation du préservatif reste fortement recommandée (2005 [27]) (Delfraissy 2002 [30]).

Contraception d'urgence

En aucun cas, elle ne peut remplacer une contraception efficace. Elle a une indication en cas d'oubli de pilule ou d'accident de préservatif, dans les 72 heures qui suivent un rapport non ou mal protégé. Les oestroprogestatifs et les progestatifs purs peuvent être utilisés (Delfraissy 2002 [30]) (2005 [28]) ([5]) ([6]):

- oestroprogestatifs dosés à 50 microgrammes d'éthinylestradiol (2 fois 2 comprimés de Stédiril® ou de Tétragynon® à 12 heures d'intervalle) qui diminuent le risque de grossesse d'environ 75 % doivent être privilégiés ;
- progestatifs purs dosés à 0.75 mg de lévonorgestrel (Norlevo® 2 comprimés en une prise). La prise simultanée d'éfavirenz ou de névirapine peut en diminuer l'efficacité.

Dispositif intra-utérin

L'OMS ne recommande pas l'utilisation de dispositif intra-utérin (DIU) chez les femmes à risque VIH, chez les femmes séropositives et chez les femmes au stade sida (Mitchell and Stephens 2004 [89]) (Delfraissy 2002 [30]). En effet, une étude réalisée sur 2285 femmes à Dar es Salam avait montré que l'utilisation du DIU exposait les femmes à un risque accru d'infection à VIH (Kapiga, Shao *et al.* 1994 [80]). Cependant, aucune étude n'a confirmé à ce jour que le stérilet puisse augmenter le risque de transmission du VIH (2005 [27]) (Delfraissy 2002 [30]). En fait, le risque de transmission VIH pour une femme porteuse d'un stérilet ne serait pas supérieur à celui d'une femme n'utilisant aucune méthode contraceptive (Cates, Mitchell *et al.* 2005 [56]).

Son efficacité contraceptive est comparable à celle de la pilule oestroprogestative. L'existence d'une infection génitale haute est une contre-indication à sa pose (Yeni 2006 [39]). Le déficit immunitaire profond serait une contre-indication relative, en attendant qu'un traitement antirétroviral efficace soit institué, du fait du risque accru d'infections pelviennes (Delfraissy 2002 [30]).

L'augmentation de la durée et de l'abondance des règles est l'effet secondaire le plus fréquent, mais aucune étude n'a confirmé la survenue d'une anémie sévère en cas d'utilisation de stérilet chez la femme séropositive pour le VIH (Delfraissy 2002 [30]).

Stérilisation tubaire

Contrairement à l'étranger où elle est très utilisée, elle n'est autorisée en France comme moyen de contraception que depuis 2001 (loi du 4 juillet 2001) (Delfraissy 2002 [30]). Il s'agit d'une procédure visant à rendre une femme stérile par obturation ou section des trompes de Fallope, le plus souvent au moyen d'une intervention chirurgicale.

Les indications sont les mêmes que pour toute femme non infectée par le VIH. Sa pratique est soumise à diverses obligations : une information sur son caractère irréversible et la nécessité d'une intervention chirurgicale, un délai de réflexion de 4 mois et une confirmation écrite par la femme de sa volonté de subir cette intervention (Yeni 2006 [39]) (Delfraissy 2002 [30]).

Spermicides

Ce sont des produits chimiques de contraception locale, utilisé sous forme de gel, crème, capsules, film, éponge ou aérosol, directement introduits dans le vagin. Le principe s'appuie sur la neutralisation des spermatozoïdes avant leur ascension dans le col. Ils doivent être employés uniquement comme complément des moyens habituels de contraception mécanique comme le préservatif.

Les spermicides contenant du nonoxynol-9 (N-9) ne protégeraient pas des infections sexuellement transmissibles et en particulier du sida (Cates, Mitchell *et al.* 2005 [56]) (Wilkinson, Tholandi *et al.* 2002 [118]) (2002 [44]).

Une utilisation intensive augmenterait le risque de transmission VIH (Mitchell and Stephens 2004 [89]) (Van Damme, Ramjee *et al.* 2002 [115]) parce qu'elle serait susceptible d'entraîner des irritations et des ulcères génitaux (2005 [27]) (Delfraissy 2002 [30]). Récemment, les tests cliniques d'un nouveau gel microbicide, le Carraguard, ont dus être stoppés par l'OMS après qu'il eut été démontré que les femmes qui l'utilisaient, étaient d'avantage susceptibles d'être infectées par le VIH (2007 [29]).

Compte tenu par ailleurs de leur efficacité contraceptive modérée, les spermicides ne sont pas, dans l'état actuel de leur développement, un moyen contraceptif à proposer aux femmes à risque d'infection VIH ou séropositives (Yeni 2006 [39]) (2002 [44]) (Delfraissy 2002 [30]).

Ménopause

Les études concernant la ménopause chez la femme séropositive sont rares. Elles mettent l'accent sur la survenue plus précoce de la ménopause souvent liée à une toxicomanie active ou récente (Yeni 2006 [39]) (Schoenbaum, Hartel *et al.* 2005 [105]) (Miller, Santoro *et al.* 2005 [88]).

Les indications du traitement hormonal substitutif sont les mêmes que dans la population générale, c'est-à-dire les femmes présentant des troubles sévères ou perçus comme très gênants, en l'absence de contre-indication métabolique ou cardiovasculaire (Yeni 2006 [39]).

Femme, VIH/sida et grossesse

Epidémiologie

Dans la majorité des cas il s'agit d'une infection à VIH-1.

L'infection à VIH-2 concerne un nombre très faible de patients en France. Dans les trois quart des cas, ces personnes sont originaires d'Afrique de l'Ouest où ce virus est très présent (Delfraissy 2004 [31]).

Dans le monde

En 2002 dans le monde :

- 800 000 enfants âgés de moins de 15 ans avaient contracté une infection à VIH, et plus de 90 % d'entre eux avaient été contaminés par leurs mères ; ces 720 000 bébés avaient été infectés par le virus in utero, pendant l'accouchement ou lors de l'allaitement maternel ;
- environ 1 % des femmes enceintes étaient séropositives; 95 % d'entre elles vivaient dans des pays en développement, ainsi que 90 % des enfants séropositifs.

La grande majorité des femmes enceintes séropositives vivent en Afrique et les taux de mortalité infantile ont doublé au cours des dernières années dans les pays les plus durement frappés du continent.

Le nombre de cas augmente également dans d'autres parties du monde, notamment en Inde, en Asie du Sud-est, en Europe centrale et orientale, ainsi qu'en Asie centrale et dans les pays Baltes (Unicef 2002 [37]).

L'allaitement est responsable de 300 000 infections VIH par an (Coutsoudis 2005 [60]), mais le manque d'allaitement maternel entraînerait la mort de 1,5 million d'enfants par an, selon l'UNICEF (1997 [8]).

En France

On compte environ 1500 accouchements de femmes séropositives par an, ce qui correspond à une séoprévalence en France de l'ordre de 2 p.1000 chez les femmes qui accouchent (Yeni 2006 [39]) (Delmotte 2004 [62]) (Dumitrescu and Scherrer 2005 [33]).

Le taux de transmission mère-enfant (TME) se stabilise en France aux alentours de 1 à 2 %, quelque soit le traitement utilisé (Yeni 2006 [39]), ce qui représente environ 15 cas de transmission mère-enfant par an, auxquels se rajoutent bien sûr les cas survenant lorsque la mère n'a pas eu de dépistage VIH ou a fait sa séroconversion pendant la grossesse.

Moins de 20 enfants naissent contaminés chaque année (Yeni 2006 [39]) (Dumitrescu and Scherrer 2005 [33]).

Le nombre de femmes menant leur grossesse à terme est en augmentation constante depuis la diffusion des trithérapies (Delfraissy 2004 [31]).

60% des femmes infectées par le VIH sont originaires d'Afrique noire (Delfraissy 2004 [31]).

80% des mères sont contaminées par voie hétérosexuelle. Seules 12% d'entre elles sont à l'heure actuelle des usagères de drogue intraveineuse (Gandemer 2000 [34]).

En 2003, un tiers des femmes enceintes séropositives pour le VIH étaient dépistées pendant leur grossesse (Delfraissy 2004 [31]).

La proportion de femmes ne recevant pas de traitement préventif est de 3% (Yeni 2006 [39]) ; elles représentent 20 % des cas de transmission mère-enfant. Il s'agit principalement de refus de traitement.

Chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse, la TME demeure supérieure à 1 %. Plusieurs facteurs de risques ont été individualisés (Yeni 2006 [39]) :

- des complications obstétricales (TME de 6.8 % en cas d'accouchement prématuré avant 33 semaines d'aménorrhée) ;
- une prise en charge tardive ;
- un traitement débuté tardivement ;
- des défauts d'observance.

Désir d'enfant et VIH/sida

En France, le fait de se savoir séropositif est un frein au désir d'enfant.

A l'opposé, en Afrique, le dépistage du VIH et l'information qui l'accompagne (conseils de protection des rapports sexuels et de contraception, délivrance gratuite des préservatifs et contraceptifs), ne freine pas le désir de maternité chez les femmes séropositives. Une étude au Rwanda, au contraire, a montré que les femmes qui découvraient leur séropositivité se hâtaient de faire un autre enfant. Sur le continent africain la fécondité semble être un élément central de l'identité de la femme, et ne plus avoir d'enfant expose à des conséquences sociales telles que le rejet par le partenaire, par la belle-famille, et aussi être stigmatisée « comme malade » puisque non fertile. Au contraire, une nouvelle maternité rassure la femme et son entourage sur sa santé et sa fécondité et devient ainsi gage de solidité pour le couple et gage de survie pour l'individu. Ainsi l'annonce de l'infection par le VIH a l'effet paradoxal de relancer le désir d'enfant chez la femme africaine et non de le remettre en cause (Desgrées du Loû and Ferry 2005 [32]).

Le désir des personnes infectées de fonder une famille et d'avoir des enfants est légitime et de plus en plus exprimé, mais il est encore souvent source d'angoisse et d'incertitudes qui nécessitent une information et un accompagnement médical adaptés (Vernazza, Hollander *et al.* 2006 [116]).

Ce désir doit pouvoir être entendu sans susciter de réaction de rejet et sans préjugé par l'équipe soignante. L'écoute, le dialogue, une information objective, précise et compréhensible permet au couple de prendre sa décision en connaissance de cause et d'en assumer les conséquences (Delfraissy 2004 [31]).

En 2003, 20 % des couples sérodiscordants auraient eu des rapports sexuels non protégés dans le but de concevoir un enfant (Klein, Pena *et al.* 2003 [81]), alors que, selon les experts, la pratique de rapports sexuels non protégés au sein de couples sérodifférents ne peut en aucun cas être recommandée pour la conception naturelle, en raison du risque de contamination qu'elle comporte (Delfraissy 2004 [31]). Un objectif important est donc d'éviter que des couples cessent de protéger leurs rapports sexuels dans le but de concevoir un enfant (Yeni 2006 [39]). Pour cela, l'éventualité d'une grossesse doit être envisagée chez toute femme en âge de procréer, et l'éventuel désir d'enfant évoqué précocement, sans y voir une incitation, afin d'anticiper une prise en charge adaptée (Yeni 2006 [39]).

La prescription initiale d'un traitement antirétroviral doit tenir compte d'une éventuelle grossesse future chez toute femme en âge de procréer et cette possibilité doit être discutée avec elle. L'éfavirenz sera évité. Si la femme est déjà sous traitement et souhaite avoir un enfant, le traitement doit être poursuivi s'il est efficace, car on ne peut pas présumer de la date réelle d'une possible grossesse. L'association d4T (stavudine) + ddl (didanosine), qui sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, sera évitée. Si possible on changera l'inhibiteur non nucléosidique (INN) par un inhibiteur de protéase (Chan, Cheung *et al.* [57]). Si le traitement est inefficace, il doit être modifié avant la conception afin d'en évaluer la tolérance et l'efficacité. La femme doit être informée que cette situation n'est pas la période la plus favorable pour mener à bien une grossesse (Delfraissy 2004 [31]).

Les femmes séropositives sous traitement HAART avant leur grossesse auraient un risque plus grand de pré-éclampsie et de mort fœtale (Suy, Martinez *et al.* 2006 [112]).

Le médecin pourra déconseiller la grossesse dans certaines situations préoccupantes (Yeni 2006 [39]) comme :

- une maladie aiguë en cours (infection opportuniste par exemple) ;
- l'échec virologique sous traitement ;
- l'impossibilité de modifier un traitement comprenant des molécules contre-indiquées pendant la grossesse ou pour lesquelles aucune donnée clinique n'est disponible ;
- une situation sociale critique ;
- l'alcoolisme ou l'usage actif de drogues.

Lorsque le futur père est infecté par le VIH, il n'existe pas de risque de transmission verticale père-enfant, et les traitements du VIH n'ont pas de retentissement connu sur la descendance (Yeni 2006 [39]).

Interruption volontaire de grossesse

L'infection par le VIH n'est plus un motif d'interruption médicale de la grossesse, sauf dans certaines situations où la vie de la femme est en danger ou lorsqu'une prévention efficace de la transmission mère-enfant n'est pas possible (Yeni 2006 [39]).

La séropositivité pour le VIH ne doit pas modifier l'accès à l'IVG et le choix de la méthode d'interruption de grossesse. Dans le cadre de l'avortement médicamenteux, les doses recommandées sont les mêmes que chez les femmes séronégatives et aucune interaction avec les antirétroviraux n'est actuellement documentée (Yeni 2006 [39]).

Choix et méthodes conceptionnelles

Risques des rapports non protégés programmés

En France, chaque année, un groupe d'experts publie un rapport qui regroupe les recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH. Ce groupe d'experts rassemble des chercheurs, mais aussi des représentants d'associations. En 2006, ce rapport insiste sur le fait que « **la pratique de rapports sexuels non protégés entre partenaires de couples sérodifférents ne peut en aucun cas être recommandée pour la conception naturelle, en raison du risque de contamination qu'elle comporte** » (Yeni 2006 [39]).

La prise en charge médicale de rapports sexuels non protégés et programmés au moment de l'ovulation, a été utilisée pour des couples où l'homme était séropositif, avant la mise au point des techniques de lavage du sperme. Elle comportait notamment une étude des cycles menstruels avec monitoring échographique de l'ovulation et une surveillance sérologique VIH mensuelle. Cette méthode avait été validée par le Comité Consultatif national d'Éthique en 1998 (1998 [9]). Par exemple, Mandelbrot et al en 1997, à l'hôpital Cochin Port Royal, avaient obtenu 68 grossesses après des rapports non protégés au moment de l'ovulation. Parmi ces 68 conceptions, 17 grossesses avaient été obtenues avec un seul rapport. Aucune séroconversion n'était survenue dans les 3 mois suivant la conception. Cependant, trois femmes avaient été contaminées : deux au septième mois de grossesse et une troisième à distance de la fécondation (2001 [13]). Actuellement, cette méthode ne doit plus être utilisée car les techniques d'assistance médicale à la procréation avec lavage de sperme offrent une alternative avec peu de risque.

Adoption

L'obtention d'un agrément pour les personnes séropositives est encore très difficile, alors que sur le principe, la loi ne s'y oppose pas (Delfraissy 2004 [31]). Il n'y a pas d'obligation à révéler son statut séropositif lors d'une demande d'agrément, et il n'est en aucun cas mentionné sur le certificat médical d'aptitude (Yeni 2006 [39]).

Insémination avec sperme de donneur

L'insémination de sperme de donneur anonyme peut être choisie par certains couples qui ne veulent pas s'engager dans des procédures d'aide médicale à la procréation intraconjugale et/ou qui souhaitent concevoir un enfant dans des conditions de sécurité

maximales. Elle est également indiquée en cas de stérilité du conjoint masculin (Delfraissy 2004 [31]).

Cependant plus de la moitié des couples demandeurs ne sont pas retenus compte tenu des critères d'acceptabilité fixés par les centres de CECOS. Les CECOS soulèvent également le problème de l'aide à la conception d'un enfant qui risque d'être rapidement orphelin.

Avec ce choix, le couple non stérile doit faire le « deuil de la paternité biologique » et d'une fécondité normale à priori.

Parmi 185 couples qui ont consulté au CECOS de Cochin jusqu'à 1997, 72 ont été effectivement pris en charge, 47 grossesses ont été obtenues, et 34 enfants sont nés, soit 8% de taux de succès par cycle (2001 [13]).

Assistance médicale à la procréation (AMP)

Le but de l'AMP est d'éviter le risque de transmission virale au sein du couple et à l'enfant, et/ou de traiter un problème d'infertilité. La détection d'ARN VIH dans le liquide séminal est positive chez 90% des hommes non traités (Yeni 2006 [39]).

L'accès à l'AMP pour les couples dont l'un ou les deux sont atteints du VIH et/ou d'une hépatite virale n'est possible que depuis 2001, les associations et le corps médical ayant beaucoup œuvré pour que la prise en charge puisse se faire autrement que dans le cadre d'essais thérapeutiques. Les listes d'attente sont parfois longues puisqu'en France, peu de centres sont aujourd'hui habilités pour proposer cette prise en charge. Il est recommandé aux couples de ne pas trop différer un projet d'enfant car la fertilité féminine baisse avec l'âge, cette baisse étant encore accentuée par l'AMP.

Tous les couples ne sont pas éligibles. Dans le contexte de l'infection par le VIH-1 et/ou par le virus de l'hépatite C, l'arrêté ministériel du 10 mai 2001 (2001 [11]) autorise l'AMP, sous certaines conditions de prise en charge (Yeni 2006 [39]).

Comme n'importe quel couple, le couple doit répondre aux conditions réglementaires d'accès à l'AMP (Code de Santé Publique article L.2142-2) (Yeni 2006 [39]) (2004 [22]) :

- couple stable, marié ou ayant une vie commune depuis plus de deux ans ;
- évaluation du projet d'enfant au cours d'entretiens avec les psychologues de l'équipe ;
- les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer.

L'Assurance maladie prend en charge à 100% toutes les techniques d'AMP. Aucune tentative n'est prise en charge au-delà du 43^e anniversaire de la femme et la plupart des équipes ne prennent pas en charge les couples dont la femme a plus de 42 ans du fait des très faibles chances d'obtenir une grossesse (Yeni 2006 [39]).

Des alternatives sans risques (adoption, insémination avec sperme de donneur) auront été proposées au préalable.

Il faut recueillir les consentements des deux membres du couple, d'une part à la procédure elle-même de l'assistance médicale à la procréation, et d'autre part aux procédures

spécifiques de réduction des risques (engagement d'une vie sexuelle protégée, y compris pendant la grossesse et l'allaitement).

Un bilan de fertilité chez les deux partenaires est indispensable pour déterminer le choix de la technique d'AMP (Yeni 2006 [39]).

La prise en charge du couple sera faite par une équipe multidisciplinaire habilitée à valider la demande (2001 [11]) (Delfraissy 2004 [31]) (Barrett 2005 [50]). Il faut noter que l'AMP implique directement les médecins, qui ont la responsabilité d'accepter ou de refuser la demande en l'état actuel de la situation, dans le contexte des lois de bioéthique (Yeni 2006 [39]).

Si l'homme est séropositif pour le VIH-1

Il doit être suivi régulièrement, traité ou non, et ne pas avoir de maladie évolutive, avec les critères immunologiques suivants (Yeni 2006 [39]) :

- lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
- ARN-VIH plasmatique stable, sans augmentation supérieure à 0,5 log₁₀ pendant les quatre mois précédents;
- charge virale du liquide séminal inférieure à 10 000 copies/ml ;
- absence de détection virale (ARN-VIH ou ADN proviral) dans la fraction de spermatozoïdes.

Le choix de la technique d'AMP sera fonction de la charge virale initiale du sperme et de la fertilité de l'homme.

Un suivi trimestriel de l'homme est nécessaire.

La femme doit être séronégative dans les deux mois précédant la demande et au moment de la prise en charge.

Le suivi sérologique de la femme sera effectué à deux semaines, trois et six mois après l'AMP, le mois de l'accouchement et 2 mois après la fin de l'allaitement (Yeni 2006 [39]).

Il n'y a pas de suivi spécialisé de l'enfant si la mère est séronégative à l'accouchement.

Les couples dont l'homme est séropositif pour le VIH représentent actuellement le plus grand nombre de demandes. Le risque de surcontamination entre les deux partenaires justifie le recours à l'AMP si le couple a des rapports sexuels systématiquement protégés. L'objectif est la réduction maximale du risque de contamination de la partenaire. Le choix de la technique de procréation avec sperme du conjoint (injection intracytoplasmique de spermatozoïde, insémination intrautérine, fécondation in vitro) est fait en fonction du bilan des fonctions génitales de l'homme et de la femme, mais aussi sur la base des résultats biologiques et virologiques obtenus en analysant le sperme. La sélection d'une population de spermatozoïdes, dans une fraction finale (après traitement) de sperme, dont la charge virale est indétectable, réduit considérablement, à un niveau infime proche de zéro, le risque de

contamination de la femme, donc aussi celui de l'enfant. A ce jour, aucun cas d'infection d'enfant n'a été rapporté, y compris dans les séries d'autres équipes européennes (Delfraissy 2004 [31]). La charge virale VIH dans le liquide séminal doit être inférieure à 10 000 copies/ml. Dans le cas contraire, trois situations peuvent se présenter (Delfraissy 2004 [31]) :

- patient recevant un traitement antirétroviral diffusant mal dans le compartiment génital (charge virale du sperme supérieure à 10 000 copies/ml), mais dont la charge plasmatique virale est contrôlée : une modification du traitement en cours sera proposée, favorisant une combinaison associant des molécules dont la diffusion est bonne dans le tractus génital masculin. C'est le cas des inhibiteurs nucléosidiques (IN) et des inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de la transcriptase inverse. Dans la classe des inhibiteurs de protéase (Chan, Cheung et al. [57]), seul l'indinavir associé à de faibles doses de ritonavir, ainsi que l'atazanavir diffusent dans le tractus génital masculin, permettant d'obtenir des concentrations dans le liquide séminal suffisantes. Quand les paramètres virologiques dans le sperme le permettront, le recueil sera programmé et le patient pourra, s'il le désire, reprendre son traitement précédent ;
- patient en échec thérapeutique : le projet parental sera différé jusqu'à l'obtention d'une efficacité thérapeutique suffisante ;
- patient non traité car n'ayant pas d'indication à un traitement antirétroviral : si la charge virale séminale est inférieure à 10 000 copies/ml, la prise en charge par AMP peut débuter ; dans le cas contraire, un traitement pour réduire la charge virale génitale est instauré. En général il faut 3 à 6 mois pour que la décroissance de la charge virale génitale soit suffisante. On choisira une association de molécules diffusant correctement dans le compartiment génital masculin. Le traitement sera arrêté quand le matériel congelé sera suffisant pour plusieurs tentatives d'AMP.

Si la femme est séropositive pour le VIH-1

Elle doit être suivie régulièrement, traitée ou non, et ne pas avoir de maladie évolutive, avec les critères immunologiques suivants :

- lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
- ARN-VIH plasmatique stable, sans augmentation supérieure à 0,5 log₁₀ pendant les quatre mois précédents;

Elle devra être informée du risque de contamination de l'enfant à naître et des risques potentiels des thérapeutiques pendant la grossesse.

Des équipes spécialisées prendront en charge la grossesse et l'enfant à la naissance.

Lorsque la femme est séropositive pour le VIH, la problématique principale est la prévention de la transmission materno-fœtale et la réduction de la toxicité des antirétroviraux. L'idéal est d'articuler dans le suivi d'une patiente séropositive en âge de procréer, une consultation préconceptionnelle qui fera le point sur la situation immunologique, informera sur le risque de transmission de la mère à l'enfant, adaptera éventuellement le traitement antirétroviral en vue d'une grossesse et établira le lien avec une équipe gynéco-obstétricale. Avant 38 ans, l'autoinsémination est proposée. En cas d'échec après quelques mois, un bilan

de fertilité sera envisagé. Après 38 ans, du fait de la dégradation rapide de la fertilité naturelle, le bilan de fertilité sera démarré en même temps que les essais d'autoinsémination. En cas d'anomalie du bilan de fertilité, le couple est orienté rapidement vers une prise en charge d'AMP (Delfraissy 2004 [31]).

L'autoinsémination est une pratique simple, respectant l'intimité du couple. Elle est pratiquée par le couple et sans intervention médicale. L'homme recueille son sperme, soit par masturbation, soit lors d'un rapport, avec un préservatif spécial ne comportant aucun spermicide. Le sperme peut également être recueilli dans un préservatif féminin. L'injection du sperme au fond du vagin doit se faire sans délai à l'aide d'une seringue ou d'une pipette. Le moment adéquat correspond au dernier jour de la température basse de la courbe thermique, entre le 12^e et le 14^e jour pour un cycle de 28 jours (Delfraissy 2004 [31]) (Vernazza, Hollander *et al.* 2006 [116]). La réalisation de l'insémination pourra être guidée par une courbe de température ou des bandelettes urinaires détectant l'ovulation (Yeni 2006 [39]).

L'expérience de la prise en charge en AMP des femmes séropositives a permis d'identifier quelques problèmes spécifiques de l'infection VIH. L'âge des femmes au moment de l'AMP est plus élevé, car la découverte de l'infection VIH fait souvent retarder le projet d'enfant pour des raisons médicales. Or l'âge influe sur le taux de succès. Il existe souvent d'autres causes d'infertilité associées, liées aux autres maladies sexuellement transmissibles, notamment tubaires. La fécondation in vitro est donc souvent nécessaire mais elle requiert une fonction ovarienne parfaite et ses taux de succès sont donc dépendants de l'âge. Les grossesses gémellaires majorent le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant, du fait de l'augmentation des complications obstétricales. Pour les éviter, le remplacement d'un seul embryon et des stimulations moins fortes peuvent être envisagés dans certains cas, réduisant les chances de succès de l'AMP.

Les couples dont les deux membres sont séropositifs pour le VIH

Ces couples peuvent souhaiter, indépendamment de leur fertilité, une prise en charge en AMP afin de réduire le risque de contamination croisée (par d'autres souches virales) au sein du couple ou pour ne pas remettre en cause une attitude de prévention systématique. Sur le plan technique, la prise en charge en AMP de ces couples s'apparente à celle des couples sérodifférents dont l'homme est séropositif, le recours aux techniques d'AMP telles que la fécondation in vitro (FIV) ou l'injection intracytoplasmique (ICSI) pouvant être justifié (2001 [10]). L'accès à l'AMP des couples dont les deux membres sont séropositifs pour le VIH pose de manière encore plus aiguë et délicate la question du pronostic des futurs parents, et par conséquent du risque que cet enfant puisse se retrouver, encore jeune, dans une situation dramatique, orphelin ou vivant entre un père et une mère gravement atteints (2001 [10]).

Les couples dont l'un ou les deux partenaires présentent une coinfection VIH et virus de l'hépatite B ou C peuvent également être pris en charge par AMP.

Si l'homme est séropositif pour le virus de l'hépatite C, le sperme sera traité en circuit spécifique de risque viral (lavage de sperme). Si la charge virale évaluée sur le plasma séminal est positive, des évaluations doivent être faites sur la fraction intermédiaire et finale. Si celle-ci reste positive, l'AMP sera contre-indiquée (Barrett 2005 [50]). Les résultats obtenus à ce jour par les différentes équipes montrent que la charge virale VHC est faible, voire indétectable chez près de 70 p. 100 des patients. De ce fait, la technique de préparation des fractions finales assure non seulement la sécurité virale pour le VIH, mais aussi pour le VHC (Delfraissy 2004 [31]).

Si la femme est séropositive pour le virus de l'hépatite C, le liquide folliculaire sera traité dans les mêmes conditions (Barrett 2005 [50]).

Pour le virus de l'hépatite B, si l'homme est porteur, la femme doit être vaccinée préalablement à l'AMP avec évaluation de la protection vaccinale. Le sperme sera traité dans un circuit spécifique de risque viral (Barrett 2005 [50]).

Si la femme est porteuse du virus de l'hépatite B, des précautions particulières seront adoptées lors de la manipulation du liquide ovocytaire. Le couple devra être averti de la nécessité de réaliser une sérovaccination de l'enfant dans les 72 heures suivant la naissance (Barrett 2005 [50]).

La vaccination anti-hépatite B sera proposée au partenaire séronégatif (Delfraissy 2004 [31]).

En fait, la prise en charge de ces couples dont l'un ou les deux partenaires sont co-infectés par le VHC et/ou le VHB ne pose pas de problème spécifique en termes d'AMP (Delfraissy 2004 [31]).

Cas du VIH-2

Les recherches de VIH-2 dans le sang et le sperme des couples dont l'un ou les deux membres sont infectés par le VIH-2, doivent être réalisées au laboratoire de référence du VIH² (Laboratoire de Virologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris). En effet, il n'y a actuellement aucune donnée publiée sur la présence du VIH-2 dans le sperme et sur l'efficacité des techniques de séparation du sperme (élimination des particules virales des fractions de spermatozoïdes) utilisées pour l'AMP (Yeni 2006 [39]).

Toutefois, l'AMP peut être réalisée dans tout centre pratiquant l'AMP à risque viral VIH (Yeni 2006 [39]).

Techniques et résultats de l'AMP

« Lavage de sperme »

Il faut rappeler que pour pouvoir bénéficier d'une AMP, la fraction initiale de plasma séminal (fraction liquide du sperme qui baigne les spermatozoïdes avant leur "lavage") est, elle aussi, analysée sur le plan viral avant le "lavage". En effet, la charge virale du sperme n'est pas corrélée à la charge virale plasmatique. Elle doit contenir moins de 10 000 copies/ml pour ce qui concerne le virus VIH. Si ce nombre de copies est dépassé, le sperme ne sera pas utilisé et sera détruit, même si la fraction finale de spermatozoïdes "lavés" ne contient pas de virus (Terriou [36]).

La préparation finale de spermatozoïdes "lavés" est congelée dans des paillettes de haute sécurité puis analysée de manière à confirmer l'absence de virus après traitement.

Le sperme est habituellement obtenu par masturbation après deux ou trois jours d'abstinence.

Un examen du sperme est réalisé (comptage et mobilité des spermatozoïdes) avant et après lavage (Mencaglia, Falcone *et al.* 2005 [87]).

Le décret du 10 mai 2001 stipule que pour les hommes séropositifs, le sperme doit être préparé par l'utilisation de deux méthodes successives (Mencaglia, Falcone *et al.* 2005 [87]) (Ohl, Partisani *et al.* 2003 [97]) (Ohl, Partisani *et al.* 2003 [97]) : la technique de migration ascendante ou « swim up » et une technique de centrifugation en gradient discontinu de densité.

- La technique de migration ascendante : le sperme est mélangé à un milieu spécifique de lavage et centrifugé. Après centrifugation, les spermatozoïdes ainsi lavés se retrouvent dans un culot (dit de centrifugation) au fond du tube, le surnageant est éliminé et on dépose délicatement un milieu de culture sur le culot ([2]). Après un certain temps, les spermatozoïdes mobiles migrent du culot vers le milieu de culture.
- La technique de centrifugation en gradient discontinu de densité : le sperme ou un lavage de sperme est déposé dans un tube sur un milieu constitué de couches de densités différentes (2 ou 3 habituellement). Le tube est centrifugé. En fonction des caractéristiques de centrifugation, les différents constituants du sperme vont se répartir dans les différentes couches selon leur densité respective. Ainsi les spermatozoïdes morphologiquement normaux, plus denses, vont migrer dans la couche la plus profonde. Les autres spermatozoïdes mais aussi les cellules, les débris et les germes éventuels vont être stoppés dans les couches supérieures. La phase renfermant les spermatozoïdes sélectionnés sera lavée avec un milieu de culture approprié et utilisée pour l'AMP ([2]).

Après avoir été additionné d'un milieu cryoprotecteur, le sperme est conditionné dans des paillettes permettant de l'inventorier. Le sperme ainsi conditionné est congelé en respectant un protocole de congélation afin de préserver la viabilité des spermatozoïdes. Cette étape est très souvent assurée par un "congélateur" programmable. Les paillettes de sperme ainsi congelées, sont stockées dans des cuves d'azote liquide à -196°C ([2]).

La préparation finale de spermatozoïdes est analysée pour confirmer l'absence de virus après traitement (Terriou [36]).

Ces techniques de « lavage » de sperme semblent actuellement sûres et efficaces (Sauer 2005 [104]). Dans une étude française, les auteurs rapportent qu'aucune fraction finale ne s'est révélée positive pour le VIH après traitement, alors que le virus était détectable dans 20,4% des échantillons de sperme avant traitement (Ohl, Partisani *et al.* 2003 [97]).

Si l'absence de virus est confirmée, le sperme congelé pourra être utilisé par la suite, soit au cours de cycles d'insémination intra-utérine (IIU), soit au cours de cycles de fécondation in vitro (FIV), ou d'injection intracytoplasmique (ICSI). Le choix de la technique utilisée (IIU, FIV ou ICSI) est déterminé en fonction de la qualité des paillettes de spermatozoïdes "lavés", de la charge virale du plasma séminal (voir tableau ci-dessous), mais aussi en fonction du statut gynécologique de la conjointe (Terriou [36]) (Ohl, Partisani *et al.* 2003 [97]).

Méthode de reproduction assistée en fonction de la charge virale du plasma séminal (Ohl, Partisani et al. 2003 [97])

VIH ARN (copies/ml) dans le plasma séminal	ADN proviral et VIH ARN dans la fraction finale	Technique de reproduction assistée utilisable
<1000	Indécelable	IIU , FIV ou ICSI
1000<VIH ARN<10000	Indécelable	ICSI
>10000		aucune

Insémination intrautérine (IIU)

L'insémination dite « artificielle » est un geste simple et indolore, qui est effectué sur une patiente allongée en position gynécologique. Il consiste à introduire un fin cathéter, relié à la seringue contenant le sperme, à l'intérieur de la cavité utérine pour y déposer environ un millilitre de sperme préparé au laboratoire. Le moment de l'insémination est un des facteurs essentiels du succès : elle doit se faire au plus près de l'ovulation.

Elle peut être couplée à un traitement inducteur de l'ovulation.

Elle peut être réalisée avec du sperme du conjoint ou avec du sperme de donneur.

L'IIU est la technique à utiliser en première intention dans tous les cas de stérilité où les trompes sont perméables et le sperme de qualité correcte (2001 [12]).

Les chances de succès sont d'environ 15% par cycle. Les cycles peuvent être répétés tous les mois, et un maximum de 6 cycles est proposé pour l'obtention d'une grossesse (Yeni 2006 [39]).

Fécondation in vitro (FIV)

La technique de fécondation in vitro consiste à faire réaliser la fusion de l'oeuf et du spermatozoïde au laboratoire plutôt qu'à l'intérieur de la trompe de Fallope de la patiente.

La technique de FIV implique une stimulation de l'ovulation de façon à obtenir plusieurs ovocytes qui conduiront à l'obtention de plusieurs embryons qui donneront un meilleur taux de grossesse. La réponse à la stimulation est contrôlée par une série de dosages d'oestradiol plasmatique et par la mesure échographique de la croissance folliculaire. Au moment opportun, les ovaires sont ponctionnés afin d'en aspirer le contenu et en obtenir des ovocytes.

Ces ovocytes sont incubés avec des spermatozoïdes du conjoint. La fécondation a lieu dans les 48 heures qui suivent ; les embryons obtenus sont déposés dans la cavité utérine entre 2 et 6 jours après la ponction de façon à ce que l'implantation puisse se faire les jours suivants ([40]).

La fécondation in vitro classique s'adresse en premier lieu aux cas de stérilité féminine où les trompes sont obturées ou absentes, empêchant la rencontre du spermatozoïde et de l'ovule. La FIV établit simplement un court-circuit permettant de contourner un obstacle mécanique. En l'absence d'anomalie des ovocytes et des spermatozoïdes, rien d'autre ne gêne la fécondation.

La FIV classique est également employée en cas de stérilité masculine, lorsqu'il existe une insuffisance spermatique, c'est-à-dire lorsque le nombre de spermatozoïdes est insuffisant (oligospermie), leur mobilité anormalement diminuée (asthénospermie), ou s'ils sont trop nombreux à avoir une forme anormale (tératospermie), ces trois anomalies étant souvent associées (oligo-asthéo-tératospermie).

Dans ce cas, les résultats sont beaucoup moins bons car l'expérience prouve que la fécondance du sperme est très diminuée et les échecs de fécondation nombreux.

La FIV classique peut enfin être utilisée en cas de stérilité inexplicée, lorsque l'insémination intra utérine a échoué (2001 [12]).

Injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)

Complémentaire de la Fécondation In Vitro, la micro-injection intra-ovocytaire de spermatozoïde (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) est la " thérapeutique " biologique la plus avancée des fécondations dites "assistées" et fait nettement reculer la notion de stérilité masculine.

Son but principal est de court-circuiter l'étape de fixation-fusion-pénétration du spermatozoïde dans l'ovule lorsqu'il existe un dysfonctionnement au niveau d'une ou plusieurs de ces phases. Elle consiste en une introduction mécanique sous microscope d'un seul spermatozoïde vivant, à l'intérieur de chaque ovule recueilli par ponction ([40]) (2000 [42]).

L'ICSI s'adresse presque uniquement aux stérilités masculines : l'injection d'un seul spermatozoïde dans l'ovule permet d'obtenir une fécondation même en cas d'insuffisance spermatique extrême.

Les cas de stérilité féminine traitable par l'ICSI sont exceptionnels : il s'agit d'anomalies de l'ovule qui empêchent la pénétration du spermatozoïde.

L'utilisation systématique de l'ICSI à la place de la FIV classique n'améliore pas les chances d'obtenir une grossesse (2001 [12]). Les chances de grossesse de la FIV et de l'ICSI sont de 25 à 30% par cycle. Un maximum de quatre ponctions est proposé pour l'obtention d'une grossesse et on peut faire 2 à 3 tentatives par an, sans compter les transferts d'embryons congelés (Yeni 2006 [39]).

Résultats

En 2000

Une étude européenne de Gilling-Smith annonce un taux de grossesse par insémination (par cycle) de 14%, sur plus de 2000 inséminations avec du sperme lavé et testé (Gilling-Smith 2000 [74]).

En 2001

Guibert et al (étude pilote française) publient 39,7% de couples ayant donné naissance à un enfant par FIV ou ICSI (Ohl, Partisani *et al.* 2003 [97]).

En 2003

Quelque soit la technique utilisée, dans les couples où la femme est séropositive, les résultats sont plus décevants du fait de l'âge et des problèmes de stérilité souvent associés (Ohl, Partisani *et al.* 2003 [97]).

Le centre d'AMP de Strasbourg obtient les résultats suivants (Ohl, Partisani *et al.* 2003 [97]):

- De juin 2001 à juillet 2002, 101 couples ont sollicité une AMP, 81 où l'homme était séropositif, 18 où la femme était séropositive, 2 où les deux membres du couple étaient séropositifs,
- 57 couples seulement ont été retenus (47 où l'homme était séropositif, 10 où la femme était séropositive), les autres couples ayant été écartés pour diverses raisons (stabilité immuno-virologique non obtenue, qualité du sperme inadéquate),
- 14 enfants sont nés dans le groupe où l'homme était séropositif ,
- Une grossesse en cours au moment de la publication de l'article dans le groupe où la femme était séropositive.

En 2004

En 2004, le rapport du groupe d'experts sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH fait état des premiers résultats concernant les couples ayant eu recours à l'AMP en France (Delfraissy 2004 [31]) :

- Couples dont l'homme est séropositif pour le VIH : ces résultats incluent notamment les résultats obtenus à l'hôpital Cochin de Paris et ceux de Toulouse. Sur plus de 600 couples, 32 à 35 % ont un enfant par ICSI ou par FIV et 14 à 18 % par IIU, sachant que tous les couples n'ont pas été éligibles pour l'AMP.
- Couples dont la femme est séropositive pour le VIH : à l'hôpital Cochin de Paris, 40 couples ont eu 56 cycles d'IIU et 22 cycles de FIV ou d'ICSI. 10 grossesses évolutives ont été obtenues (dont 2 gémellaires), et 6 enfants étaient déjà nés au moment de la publication du rapport. A Strasbourg, 24 couples ont eu 4 cycles d'IIU et 39 cycles de FIV, et 8 grossesses évolutives ont été obtenues, 7 enfants sont nés. Tous les enfants sont séronégatifs.

Au total, en 2004, 486 couples ont été reçus en consultation en vue d'une AMP dans un contexte VIH ; 439 ont bénéficié d'au moins une tentative d'AMP et 164 enfants sont nés (Yeni 2006 [39]).

En 2005

Pour l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes, une équipe italienne publie un taux cumulé de grossesse de 51.2% soit 22 grossesses sur 43 couples (Mencaglia, Falcone *et al.* 2005 [87]).

Les femmes séropositives obtiendraient un taux de grossesse plus faible par fécondation in vitro que les femmes non infectées (Bunnell, Ekwaru *et al.* 2006 [53]).

Centres français spécialisés en AMP de patients à risque viral

Une douzaine de centres spécialisés en assistance médicale à la procréation peuvent prendre en charge les demandes de ces couples.

Equipes multidisciplinaires ayant fait une déclaration de fonctionnement pour la prise en charge en assistance médicale à la procréation de patients à risque viral (Delfraissy 2004 [31]):

Établissements ayant présenté une déclaration de prise en charge en AMP de patients à risque viral	Lieu	Situations prises en charges
Hôpitaux Cochin-Saint-Vincent de Paul et Necker (AP de Paris)	Centre d'AMP, 123, boulevard de Port Royal, 75014 Paris	VIH, VHC
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (AP de Paris)	Centre d'AMP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris	VIH, VHC, VHB
Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard (AP de Paris)	Centre d'AMP, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris	VIH, VHC
Hôpital Tenon (AP de Paris)	Centre d'AMP, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20	VHB
Hôpital Antoine-Béclère (AP de Paris)	Centre d'AMP, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart Cedex	VIH, VHC, VHB
CHU de Toulouse Dr Louis Bujan	Pôle andrologique, hôpital La Grave, place Lange, 31052 Toulouse Cedex	VIH, VHC, VHB

Établissements ayant présenté une déclaration de prise en charge en AMP de patients à risque viral	Lieu	Situations prises en charges
Laboratoire de biologie de la reproduction et d'AMP Dr Montagut	20, route de Revel, 31400 Toulouse	VHC
Clinique Bouchard et Laboratoire d'analyses médicales (IMR)	7, rue du Docteur Escat, 13006 Marseille6, rue Rocca13417 Marseille Cedex 08	VIH, VHC, VHB
CHU de Strasbourg Centre médico-chirurgical et obstétrical	SIHCUS, 19, rue Louis-Pasteur, BP 120 67303 Schiltigheim	VIH, VHC, VHB
CHU de Lyon Pr Guérin	Département de Médecine de la reproduction, hôpital Édouard-Herriot place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03	VIH, VHC, VHB
CHU de Nancy Uf d'AMP clinique et biologique Pr Barbarino-Monnier Pr Gérard	Maternité régionale de Nancy, 10, rue du Docteur Heydenreich, BP 4213, 54042 Nancy Cedex	VIH, VHC, VHB
CHU de Bordeaux, centres d'AMP A,B, C et laboratoire de biologie de la Reproduction Pr Mayer et Mathieu	Maternité, hôpital Pellegrin, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex	VIH, VHC, VHB

Transmission mère-enfant (TME)

En l'absence de toute intervention, on estime que 15 à 30 % des femmes qui ont une infection à VIH transmettront celle-ci pendant la grossesse et l'accouchement, et dans une proportion de 10 à 20 % par l'allaitement de leur nouveau-né. La transmission du VIH d'une femme enceinte infectée par ce virus à son enfant nouveau-né est qualifiée de transmission mère-enfant, périnatale, ou verticale du VIH. L'infection de l'enfant par le VIH peut survenir pendant la gestation (Rouzioux, Costagliola *et al.* [103]), pendant l'accouchement (lorsque le fœtus entre en contact avec la muqueuse et le sang maternel dans la filière pelvi-génitale), ou après l'accouchement lors de l'allaitement maternel (2005 [26]).

En l'absence de mesures prophylactiques, le risque de transmission est de 15 % en Europe et 30 à 40 % en Afrique, principalement en période néonatale (fin de grossesse, accouchement) ; le risque est majoré par la gravité de la maladie de la mère, et minoré par l'administration de zidovudine chez les mères non antérieurement traitées et par

l'accouchement par césarienne programmée. Ces deux mesures associées amènent le risque de transmission à 1-2 %. De plus, la transmission par l'allaitement maternel étant avérée, celui-ci doit être interdit dans la mesure du possible (2003 [45]).

La transmission mère-enfant est la première cause d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'enfant. Le mécanisme de cette transmission, plus particulièrement au cours de la grossesse, est à ce jour encore mal défini. Les cellules trophoblastiques du placenta sont considérées comme une cible potentielle du rétrovirus ou serviraient éventuellement au passage du VIH vers le fœtus (transcytose c'est-à-dire passage du virus dans la cellule sans l'infecter). Le processus de transmission du VIH (par infection directe ou transcytose) serait favorisé, ou encore inhibé, par des facteurs liés à la fois au phénotype viral et à l'environnement cellulaire (Vidricaire and Tremblay 2004 [117]).

Chez les femmes non allaitantes, environ 25% à 35% des transmissions se font pendant la grossesse, dont 95% dans les deux derniers mois, et 65% à la délivrance. Une étude a montré qu'une transmission du VIH à la fin du second trimestre entraîne la mort du fœtus et l'avortement avec une prévalence de transmission de 11.1% chez les femmes ayant un taux plasmatique d'ARN VIH-1 (charge virale) de 100 000 copies/ml et de 3.1% chez celles ayant un taux inférieur à 100 000 copies/ml (Cohan 2003 [59]) (Rouzioux, Costagliola *et al.* 1995 [103]) (Chouquet, Richardson *et al.* 1999 [58]).

La durée médiane estimée entre la naissance et l'apparition des marqueurs viraux est de 10 jours ; le 95^{ème} percentile est estimé à 56 jours ce qui implique que l'infection à VIH chez le nouveau-né, contractée durant la grossesse ou l'accouchement, peut être diagnostiquée pendant les trois premiers mois de vie (Rouzioux, Costagliola *et al.* 1995 [103]). Il faut donc attendre la fin du premier trimestre de vie pour écarter formellement une transmission verticale chez le nouveau-né de mère infectée.

Certains facteurs peuvent augmenter le risque de transmission de la mère au fœtus ou au nouveau-né (Cohan 2003 [59]) : des facteurs liés à la mère, des facteurs obstétricaux, des facteurs liés au nouveau-né et des facteurs liés à l'allaitement.

Facteurs maternels

La charge virale de la mère est fortement associée à un risque de transmission verticale (Kamara, Melendez-Guerrero *et al.* 2005 [78]) (Dickover, Garratty *et al.* 1996 [65]) (Dumitrescu and Scherrer 2005 [33]). Cependant aucun seuil n'a été déterminé en dessous duquel la transmission ne se fait pas, ou au dessus duquel elle est constante (Garcia, Kalish *et al.* 1999 [73]) (1999 [41]) (Montano, Russell *et al.* 2003 [90]) (Casalini, Signorini *et al.* 2001 [54]) (Petry 2005 [99]).

Il semble que ce soit chez les femmes n'étant pas en immunosuppression importante (taux de lymphocytes CD4 supérieur à 500 cellules/mm³), que la corrélation entre une charge virale plasmatique élevée et le risque de transmission périnatale soit statistiquement significative. Cela suggère qu'elles devront bénéficier d'un traitement antirétroviral agressif pour diminuer leur charge virale alors qu'on aurait pu penser qu'elles étaient à moindre risque de transmission verticale (Thea, Steketee *et al.* 1997 [113]).

Inversement, lorsque la charge virale est inférieure à 1000 copies/ml, un taux de lymphocytes CD4 bas est associé à un risque de transmission mère-enfant plus élevé (Ioannidis, Abrams *et al.* 2001 [75]).

Des paramètres virologiques maternels complexes, mais aussi la vitesse de réplication rapide sont également liés à un risque de transmission plus élevé (Arroyo, Tien *et al.* 2002 [49]).

Par contre, le fait que la transmission mère-enfant soit augmentée en cas de résistance virale est actuellement controversé (Cohan 2003 [59]).

En France, le dernier rapport d'experts (Yeni 2006 [39]) confirme l'importance pronostique de la charge virale plasmatique à l'accouchement chez les femmes traitées. Le taux de transmission mère-enfant est de :

- 0.3 % pour un ARN VIH-1 inférieur à 50 copies/ml ;
- 0.6 % pour un ARN VIH-1 inférieur à 1000 copies/ml ;
- 1.5 % pour un ARN VIH-1 compris entre 1000 et 10 000 copies/ml ;
- 7.3 % pour un ARN VIH-1 supérieur à 10 000 copies/ml ;

Facteurs obstétricaux

La rupture prolongée des membranes (rupture des membranes pendant plus de 12 heures), est un facteur de risque de la transmission VIH chez la femme traitée ou non par antiviraux pendant sa grossesse, et plus particulièrement quand le taux de lymphocytes CD4 est bas ou que l'accouchement a lieu avant le terme (Cohan 2003 [59]) (Dumitrescu and Scherrer 2005 [33]). En effet la rupture des membranes expose le fœtus aux sécrétions cervico-vaginales, ce qui pourrait en partie expliquer cette augmentation du risque (2001 [43]). Une méta-analyse a montré que la probabilité de transmission augmentait de 8% à 32% lorsque la durée de la rupture des membranes passait de 2h à 24h.

Un accouchement avant terme et la chorio-amnionite sont des risques supplémentaires (Cohan 2003 [59]) (2001 [43]).

Par ailleurs, la réalisation d'une épisiotomie ou de manœuvres instrumentales pendant l'accouchement n'augmenterait pas le risque de transmission materno-foetale (Gandemer 2000 [34]).

Malgré des résultats longtemps discordants, une méta-analyse rétrospective publiée en avril 1999 renforce les études d'observation suggérant que les césariennes réalisées avant le travail diminuent la transmission materno-foetale du VIH (Gandemer 2000 [34]).

Facteurs néonataux

La naissance prématurée à moins de 35 semaines et un poids de naissance inférieur à 2500g constituent des risques de sida néonatal (Garcia, Kalish *et al.* 1999 [73]) (Cohan 2003 [59]).

La compatibilité materno-foetale HLA classe I augmenterait le risque de transmission (Polycarpou, Ntais *et al.* 2002 [100]) (MacDonald, Embree *et al.* 1998 [85]) (Cohan 2003 [59]).

Allaitement

L'allaitement augmenterait de 15% le risque additionnel de transmission verticale selon une méta-analyse de Dunn et al de 1992 (Dunn, Newell *et al.* 1992 [66]) (Cohan 2003 [59]). Un essai thérapeutique contrôlé kenyan plus récent (Nduati, John *et al.* 2000 [95]) retrouve un risque similaire de 16% à l'âge de 24 mois. L'allaitement mixte (au sein combiné à d'autres aliments liquides ou solides) semble particulièrement augmenter le risque (Andiman 2002 [47]).

Le mécanisme exact de la transmission par le lait maternel n'est à ce jour pas encore bien compris. Le virus est retrouvé dans le lait maternel. Le contact avec les muqueuses du nourrisson serait en cause, notamment les brèches de la muqueuse intestinale (Coutsoudis 2005 [60]). L'introduction du lait artificiel pourrait altérer l'intégrité de cette muqueuse et augmenter le risque de transmission (Catassi, Bonucci *et al.* 1995 [55]) (Coutsoudis 2005 [60]).

Certains facteurs augmenteraient le risque de transmission par allaitement maternel. Ils sont résumés dans le tableau ci-dessous (Coutsoudis 2005 [60]) :

facteurs de risque de transmission VIH par l'allaitement maternel

Niveau de preuve fort	Niveau de preuve limité
Charge virale plasmatique élevée	Allaitement mixte les six premiers mois
Taux de lymphocytes CD4 bas	Charge virale élevée dans le lait maternel
Mastite, abcès	Mastite infra-clinique
Crevasse des mamelons avec saignement	Taux maternels bas de vitamine B, C et E
Primo-infection/Infection récente Allaitement pendant plus de 6 mois	Candidose buccale du nourrisson

Actuellement, il faut encourager les femmes infectées par le VIH à suivre les directives de l'UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) (Whelan [38]) et de l'OMS/l'ONUSIDA/l'UNICEF sur l'alimentation des nourrissons (2003 [19]) :

« Dans le cas des femmes que l'on sait séronégatives et des femmes dont la sérologie n'est pas connue, il convient de protéger, de promouvoir et d'encourager l'allaitement exclusif au sein pendant six mois, suivi d'un allaitement continu, assorti d'une alimentation complémentaire adéquate, pendant les deux premières années au moins ».

Des informations sur les risques et avantages des différentes méthodes d'alimentation des nourrissons peuvent aider les femmes séropositives à choisir la méthode la plus adaptée à leur situation. Quelle que soit sa décision, une mère doit être soutenue dans son choix.

Dans les cas où l'alimentation de substitution est acceptable, possible, sûre et d'un coût abordable, il est recommandé d'éviter complètement que les mères séropositives allaitent. Dans les autres cas, l'allaitement exclusif est recommandé pendant les premiers mois (Coutsoudis 2005 [60]).

Il faut aider les mères séropositives qui allaitent à utiliser de bonnes techniques d'allaitement afin de prévenir certains problèmes comme les mastites, les abcès aux seins et les mamelons crevassés, qui devront être traités rapidement le cas échéant.

Afin de limiter les risques de transmission du VIH, l'allaitement devrait être arrêté dès que possible, en tenant compte des conditions locales, de la situation propre à chaque femme et des risques que présente l'alimentation de substitution (notamment des infections autres que le VIH et la malnutrition).

Il faut conseiller et soutenir les mères séropositives pendant au moins les deux premières années de la vie de l'enfant, lorsqu'elles décident de ne pas l'allaiter dès la naissance ou lorsqu'elles arrêtent de l'allaiter, afin de garantir une alimentation de substitution adéquate, et d'éviter des conséquences négatives sur le plan psychologique.

La réduction des risques que présente l'alimentation de substitution pour les mères séropositives et leur famille devrait être un des objectifs des programmes d'aide.

Les femmes séropositives devraient bénéficier d'informations, de soins cliniques, de suivi et de soutien, notamment de services de planification familiale et de suivi nutritionnel.

Ces recommandations peuvent être complétées par les points suivants (Coutsoudis 2005 [60]) :

- l'allaitement est un facteur important de la survie de l'enfant dans les pays en voie de développement ;
- l'allaitement, même dans les pays développés, protège des infections respiratoires, des diarrhées, du diabète tardif, des maladies cardiovasculaires, du cancer et de l'obésité ;
- le risque de transmission du VIH est environ de 4% par période de 6 mois d'allaitement ;
- certains facteurs comme un taux de lymphocytes CD4 bas, une charge virale élevée ou une pathologie mammaire augmentent le risque de transmission verticale pendant l'allaitement ;
- il faut encourager les mères ayant évolué vers un stade sida ou ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 à envisager une alternative à l'allaitement au sein, considérant le fait qu'il existe des moyens pour que cela se passe dans les conditions les plus sûres possibles ;
- lorsqu'une alimentation alternative n'est pas envisageable, l'allaitement doit suivre les règles suivantes :
 - ❑ allaitement exclusif au sein pendant les 6 premiers mois ;
 - ❑ durée d'allaitement la plus courte possible (autour de 6 mois) ;

- ❑ lactation de bonne qualité afin d'éviter les crevasses des mamelons, les mastites ou l'engorgement ;
- ❑ en cas de mastite ou d'abcès, tirer fréquemment le lait du côté atteint, le jeter, continuer l'allaitement du côté sain ;
- ❑ utilisation de préservatif pendant la période de lactation ;
- ❑ traiter l'enfant rapidement en cas de candidose buccale.

Pour les mères séropositives ayant un accès limité à l'eau potable et à l'assainissement, un vrai dilemme se pose lorsqu'elles doivent prendre la décision d'allaiter ou non leur bébé. Les jeunes mères doivent mettre en balance deux types de risques : celui de contaminer leurs bébés et celui de ne pas le nourrir au sein. Pendant les deux premiers mois, un nourrisson nourri artificiellement court six fois plus de risques qu'un bébé nourri au sein de succomber à une diarrhée ou à d'autres infections, notamment respiratoires. En effet la mère risque d'utiliser de l'eau contaminée pour diluer le lait en poudre, ou les biberons peuvent ne pas être parfaitement propres. Certaines stratégies visent à minimiser le risque de contamination par le VIH : le raccourcissement de la durée de l'allaitement maternel, la prévention et le traitement immédiat des infections aux seins ou des plaies et inflammations de la muqueuse de la bouche du nourrisson. Réduire l'allaitement maternel de deux ans à six mois seulement peut limiter de deux tiers le risque de transmission (Unicef 2002 [37]).

L'UNICEF cherche à donner des conseils aux mères séropositives sur les risques et les avantages de l'allaitement maternel (Unicef 2002 [37]) mais dans certaines sociétés où l'allaitement maternel est traditionnel, le choix d'une mère pour l'allaitement artificiel peut alimenter des doutes sur sa séropositivité ou celle de son enfant et avoir pour conséquence de l'exclure de sa famille ([1]).

Des essais cliniques récents s'accordent à dire que le traitement par antirétroviraux du nouveau-né pendant les premières semaines de vie semble protéger l'enfant de la transmission lors de l'allaitement (Coutsoudis 2005 [60]) (Gaillard, Fowler *et al.* 2004 [72]).

Les femmes sous traitement antirétroviral hautement actif (trithérapie, HAART) ont en principe une charge virale basse et devraient pouvoir allaiter en toute sécurité. Cependant l'excrétion des antirétroviraux dans le lait maternel expose l'enfant à de petites quantités de ces médicaments, posant le problème de leur toxicité éventuelle d'une part et du développement possible de résistance au traitement dans la vie future de l'enfant s'il est infecté par le sida (Coutsoudis 2005 [61]). Des études sur ce sujet sont en cours (Gaillard, Fowler *et al.* 2004 [72]).

Pour les antiviraux les plus utilisés comme la névirapine, la zidovudine et la lamivudine, déjà beaucoup prescrits chez le nourrisson, les données actuelles ne retrouvent aucune toxicité (Coutsoudis 2005 [61]) (Gaillard, Fowler *et al.* 2004 [72]).

Diagnostic du VIH/sida

Chez la mère

Le dépistage du VIH doit être conseillé lors de toute consultation ayant trait à la procréation et pour les deux membres du couple : lors d'une grossesse, de l'examen pré-nuptial, pour un désir de grossesse, en cas d'infertilité, lors d'une demande de contraception ou lors d'une interruption volontaire de grossesse (Yeni 2006 [39]). La

séroprévalence du VIH est quatre fois plus élevée lors d'une interruption volontaire de grossesse que lors d'une grossesse poursuivie. Le dépistage du VIH est donc particulièrement important dans ce cadre (Yeni 2006 [39]).

En France, c'est l'article 48 de la loi numéro 93-121 du 27 janvier 1993 qui régit le dépistage de l'infection VIH chez la femme enceinte (Delfraissy 2004 [31]) (Dumitrescu and Scherrer 2005 [33]) : « A l'occasion du premier examen prénatal, après information sur les risques de contamination, un test de dépistage de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine est proposé à la femme enceinte. »

Le Conseil national du sida s'est prononcé le 14 mars 2002 contre la mise en place d'un dépistage obligatoire de l'infection VIH au moment de la grossesse (2002 [18]) (Dumitrescu and Scherrer 2005 [33]). Il rappelle la nécessité de refaire un test de dépistage en cours de grossesse chez les femmes séronégatives exposées à un risque particulier de contamination car les résultats d'une enquête montraient que la moitié des cas non dépistés étaient liés à une séroconversion pendant la grossesse (Delfraissy 2004 [31]) (Florida, Ravizza *et al.* 2006 [71]).

Il faut rappeler qu'en France un tiers des femmes enceintes séropositives sont dépistées à l'occasion de la grossesse et que 50% de celles-ci auraient fait leur séroconversion pendant la grossesse (Yeni 2006 [39]) (Dumitrescu and Scherrer 2005 [33]). Le recours au dispositif de dépistage reste donc insuffisant chez les femmes en âge de procréer, surtout chez les femmes migrantes (Yeni 2006 [39]).

Les femmes séronégatives exposées à un risque particulier doivent se voir proposer un deuxième dépistage au 6^e mois de la grossesse afin de détecter une éventuelle séroconversion (Yeni 2006 [39]). Il s'agit des femmes :

- dont le partenaire est infecté par le VIH ;
- débutant une prise en charge à un stade avancé de la grossesse ;
- ayant précédemment refusé le dépistage du VIH ;
- dont le partenaire n'a pas effectué de test de dépistage à l'occasion de cette grossesse ;
- ayant des partenaires multiples.

Un contrôle supplémentaire pourra être proposé à l'accouchement en cas de risque élevé ou chez la femme n'ayant pas bénéficié d'un test en cours de grossesse (Yeni 2006 [39]).

Chez le futur père et partenaire de la femme enceinte

Tout conjoint ou partenaire d'une femme enceinte doit se voir proposer un dépistage VIH. Le test fait partie de l'examen du 4^e mois du futur père, prévu par l'assurance maladie dans le cadre du suivi de la grossesse. La proposition doit passer par la future mère si le futur père n'est pas présent lors de la consultation (Yeni 2006 [39]).

Chez le nouveau-né

Les nouveau-nés de mères VIH positives possèdent des anticorps IgG transmis passivement et qui peuvent persister au-delà de 15 mois. La recherche d'IgM n'est pas fiable. Un diagnostic précoce de certitude repose donc sur la mise en évidence du virus au moyen de techniques de diagnostic direct chez le nouveau-né et se fait par culture virale sur lymphocytes ou mise en évidence de l'ADN viral par réaction de polymérisation en chaîne (PCR).

De 35 à 50 % à la naissance, la sensibilité de ces tests atteint 75 à 90 % à 1 mois et près de 100 % à 3 mois.

La pratique de ces tests est justifiée en période néonatale, malgré leur sensibilité médiocre. En effet chez l'enfant dont la culture ou la PCR est positive pour le VIH dès la naissance, le potentiel évolutif et le risque d'encéphalopathie sont plus élevés que chez celui dont l'isolement viral ne sera possible qu'après quelques semaines de vie. Ceci est encore plus net lorsque l'antigène p24 est détecté dès la naissance (risque multiplié par 3).

En revanche, chez l'enfant plus grand, le diagnostic sera indirect comme chez l'adulte, et mettra en évidence les anticorps sériques dirigés contre les divers constituants du VIH par méthode ELISA ou Western Blot (Gandemer 2000 [34]).

Méthodes de diagnostic précoce de l'infection par le VIH (Gandemer 2000 [34])

Naissance	Contrôle sérologie ELISA et Western Blot Culture virale et/ou PCR-ADN VIH Antigénémie p24
1 mois	Culture virale et/ou PCR-ADN VIH
3 mois	Culture virale et/ou PCR-ADN VIH
12/18 mois	Sérologie VIH ELISA

Tous les enfants sont revus à 1 mois de vie en consultation par un pédiatre référent. En effet les résultats des tests de diagnostic direct réalisés à la naissance sont alors disponibles (le délai est de 28 jours pour les co-cultures). Deux situations sont alors possibles.

Si les tests sont d'emblée positifs

L'enfant a un grand risque d'appartenir à une forme rapidement évolutive qui se caractérise par des symptômes d'infection virale (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie), des complications infectieuses (ces enfants sont en règle très immunodéprimés) et par des manifestations neurologiques liées au VIH (encéphalopathie). Le traitement antirétroviral sera alors poursuivi voire renforcé et une prophylaxie vis-à-vis du pneumocystis jiroveci sera entreprise si elle n'avait pas déjà été mise en place (Gandemer 2000 [34]).

Si les tests sont négatifs

Ils seront répétés à 1 et 3 mois de vie. Le traitement antirétroviral pourra être arrêté lors de la première consultation ; l'enfant a toutes les chances, s'il s'avère finalement contaminé, d'appartenir à une forme lentement évolutive (charge virale faible ou indécélable et taux de lymphocytes CD4 normal). Si la PCR ou la co-culture sont finalement positives, une reprise du traitement sera discutée en fonction de la charge virale.

Le suivi sera de toute façon prolongé pour tous ; la déclaration de non-infection pour un enfant né de mère séropositive, nécessite une sérologie VIH négative (soit 2 sérologies ELISA avant 18 mois ou une sérologie ELISA après 18 mois) sans autre preuve biologique d'infection (détection directe du virus négative) ni critère clinique définissant le sida (Gandemer 2000 [34]).

Le suivi doit être mensuel durant la première année de vie compte tenu de la rapidité évolutive de la maladie de certains enfants, puis pourra être tri- ou quadrimestriel par la suite si l'état de l'enfant le permet (Gandemer 2000 [34]).

Traitement antirétroviral durant la grossesse

Objectifs

Durant la grossesse, les objectifs du traitement antirétroviral sont multiples (Delfraissy 2004 [31]) :

- diminuer le risque de transmission mère-enfant en obtenant une réduction maximale de la réplication virale plasmatique et du nombre de particules virales libres présentes dans les différents liquides biologiques en fin de grossesse et à l'accouchement ;
- maintenir ou restaurer un système immunitaire compétent chez la mère en lui donnant, s'il y a une indication, le meilleur traitement possible ;
- éviter la survenue de résistances chez la mère et l'enfant pour préserver les options thérapeutiques futures ;
- limiter les risques de toxicité médicamenteuse pour le fœtus et la mère ;
- Et enfin poursuivre le traitement antirétroviral chez l'enfant après la naissance.

Efficacité

En France, les différents traitements antirétroviraux administrés pendant la grossesse ont amené le taux de transmission mère-enfant à (Delfraissy 2004 [31]) (Petty 2005 [99]) :

- 6% avec une monothérapie de zidovudine (AZT) et 1% en association avec une césarienne programmée ;
- 1,6% avec une bithérapie par zidovudine et lamivudine (3TC, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse) ;

- environ 1% avec une trithérapie incluant un IP (inhibiteur de protéase).

Chez les mères infectées par un virus VIH-1 multirésistant, l'enfuvirtide semble prévenir efficacement la transmission verticale avec une toxicité fœtale minimale du fait de l'absence de passage transplacentaire (Brennan-Benson, Pakianathan *et al.* 2006 [52]).

Toxicité pour la mère

La toxicité potentielle des antirétroviraux pris pendant la grossesse et son impact à long terme chez l'enfant restent préoccupants et d'évaluation difficile (Delfraissy 2004 [31]) (Suy, Martinez *et al.* 2006 [112]). L'utilisation des antirétroviraux dans le cadre de la procréation progresse plus rapidement que les connaissances sur leur toxicité (Yeni 2006 [39]).

Plusieurs cas d'acidose lactique avec stéatose et/ou pancréatite ont été rapportés pendant la grossesse chez des femmes traitées avec l'association d4T-ddl (stavudine-didanosine). Cette association est donc contre-indiquée pendant la grossesse (Yeni 2006 [39]).

Les données de tolérance de l'emtricitabine en cours de grossesse sont encore limitées, mais la bonne tolérance de la lamivudine (molécule proche) est rassurante (Yeni 2006 [39]).

Il n'y a pas actuellement de données sur la tolérance du ténofovir (Yeni 2006 [39]).

Une étude récente montre que les femmes débutant une grossesse sous multithérapie (traitement HAART) aurait un risque plus grand de pré-éclampsie et de mort fœtale (Suy, Martinez *et al.* 2006 [112]).

Des études européennes et américaines confirment le risque de prématurité sous multithérapie, mais cette prématurité est surtout modérée et non associée à une augmentation du risque de TME dès lors que le traitement est virologiquement efficace (Yeni 2006 [39]).

La névirapine pourrait entraîner une hépatotoxicité lorsqu'elle est débutée au troisième trimestre de grossesse (Joy, Poi *et al.* 2005 [77]). Des cas mortels de toxidermie et d'hépatite liées à la névirapine pendant la grossesse ont été rapportés. L'initiation au long cours d'un traitement par névirapine est donc déconseillé, mais si ce traitement est déjà en place et bien toléré au début de la grossesse, il peut être poursuivi sous couvert d'une surveillance attentive (Yeni 2006 [39]).

Toxicité pour l'enfant

La recherche clinique pour apprécier la tolérance des antirétroviraux et leur impact à long terme doit être poursuivie et renforcée. Cependant, en l'état actuel des connaissances, les effets secondaires suivants ont été rapportés (Yeni 2006 [39]) (Messaoudi 2005 [35]) (El Beitune, Duarte *et al.* 2004 [68]) :

Pour les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (IN) :

- traversée de la barrière placentaire : ils sont retrouvés dans le sang fœtal et dans le liquide amniotique mais aucune malformation telle que celles observées chez l'animal n'a été signalée chez les nouveau-nés exposés ;
- diminution de la densité osseuse pour le ténofovir ;

- génotoxicité possible du fait d'interaction avec l'ADN nucléaire ou mitochondrial mais conséquences cellulaires cliniques à long terme inconnues ;
- dysfonction mitochondriale persistante avec une symptomatologie essentiellement neurologique (hypertonie, retard cognitif, convulsion, trouble du comportement). L'évolution à long terme de ces symptômes est inconnue (Tovo, Chiapello et al. 2005 [114]). Il s'agit d'enfants exposés à la zidovudine et surtout à l'association zidovudine/lamivudine (0.3 % à 1 % de ces enfants dans la cohorte française) ;
- hyperlactatémie fréquente mais souvent asymptomatique et réversible à l'arrêt du traitement
- risque de convulsions fébriles plus élevé ;
- inhibition modeste mais durable de trois lignées de l'hématopoïèse (polynucléaires, lymphocytes, plaquettes). Sous zidovudine, l'anémie et la neutropénie sont fréquentes mais réversibles.

Pour les inhibiteurs de protéase :

- passage transplacentaire faible, nul pour le saquinavir ;
- tératogénicité animale négative ou non significative ;
- carcinogénicité animale positive pour toutes les molécules pour lesquelles ces paramètres sont disponibles ;
- risque plus élevé de prééclampsie et de mort fœtale.

Aucune donnée sur la tolérance à long terme n'est disponible (Chan, Cheung *et al.* 2004 [57]) mais actuellement leur utilisation semble sûre pour la mère et l'enfant (Morris, Dobles *et al.* 2005 [92]).

Les données de tolérance concernant le IP récemment disponibles (atazanavir, tipranavir, darunavir) sont insuffisantes (Yeni 2006 [39]).

Pour les inhibiteurs non nucléosidiques (INN) :

Les données sur l'emploi en continu durant la grossesse de cette famille de molécules sont encore très limitées.

- passage transplacentaire ;
- données de carcinogénicité animale positives pour l'éfavirenz et la névirapine;
- anomalie du tube neural pour l'éfavirenz chez l'animal. L'éfavirenz est contre-indiqué pendant les premiers mois de grossesse en raison du risque malformatif pour le système nerveux central (Yeni 2006 [39]).

Pour les inhibiteurs de fusion :

- passage transplacentaire de l'enfuvirtide (T20) improbable au vu de ses propriétés physicochimiques mais non étudié ;
- risque de carcinogénéité animale inconnu à long terme
- tératogénéité négative.

En conclusion

Du fait de l'accumulation chez le fœtus, de la toxicité tissulaire pour les IP, de l'interaction avec l'ADN génomique et mitochondrial pour les IN, l'exposition aux antirétroviraux peut être plus grave chez l'embryon et le fœtus que chez l'enfant ou l'adulte.

Les enfants exposés in utero devront être suivis à long terme à la recherche d'effets secondaires retardés toujours possibles. En effet, les mitochondriopathies par exemple ont été découvertes uniquement grâce à un suivi prospectif rigoureux car elles n'avaient aucun signe clinique à la naissance (Kamemoto, Shiramizu *et al.* 2004 [79]).

Résistance aux antirétroviraux

Des données récentes, dans les pays en voie de développement, sur la sélection de souches virales résistantes, lors de monothérapies préventives par monodose de névirapine (Smith 2005 [108]) (Johnson, Li *et al.* 2005 [76]) (Morris, Pillay *et al.* 2003 [93]) (Lockman, Shapiro *et al.* 2007 [84]) à l'accouchement et à la naissance, ou de mono et bithérapies nucléosidiques, soulignent le risque de compromettre l'avenir thérapeutique de la mère et de l'enfant s'il est infecté. Une réduction maximale de la charge virale de la mère par un traitement puissant est seule capable de limiter ce risque (Yeni 2006 [39]).

Grandes lignes thérapeutiques

Césarienne programmée

Elle ne doit pas être systématique. Des études ont montré que la césarienne effectuée en urgence n'avait pas d'effet bénéfique par rapport à l'accouchement par voie basse (Shah 2006 [106]) (Yeni 2006 [39]) (Rodrigues, Faucher *et al.* 2006 [102]) (Navas-Nacher, Read *et al.* 2006 [94]). De plus la morbidité liée à la césarienne est augmentée en cas d'infection VIH. Les recommandations actuelles sont les suivantes (Yeni 2006 [39]):

- si la charge virale maternelle est indétectable à la 36^{ème} semaine d'aménorrhée sous multithérapie, il n'y a pas d'indication de césarienne sauf cas d'indication obstétricale ;
- si la charge virale maternelle est détectable (supérieure à 400 copies/ml) sous multithérapie en fin de grossesse, si la femme suit une monothérapie par zidovudine (AZT) ou si elle n'a pas reçu de thérapie par antirétroviraux, la césarienne programmée est justifiée si les conditions obstétricales sont favorables ;
- si la prise en charge est tardive, après le 8^e mois, la césarienne est conseillée.

Traitement antirétroviral préventif de la TME en France

Le traitement préventif doit être choisi suite à une décision impliquant une équipe multidisciplinaire composée d'un spécialiste du VIH, d'une équipe obstétricale et d'un pédiatre. L'OMS souligne l'efficacité des antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH d'une mère séropositive à son enfant (2004 [23]) (2004 [24]) (Duran, Ivalo *et al.* 2006 [67]) (McIntyre 2006 [86]) (Abarzua, Nunez *et al.* 2005 [46]) (Newell 2006 [96]) (2004 [25]).

La mère, et si possible le père, doivent être informés de la toxicité potentielle des antirétroviraux et des raisons du choix proposé par l'équipe. L'accent sera mis sur l'intérêt et les modalités du traitement de l'enfant et des raisons de la contre-indication de l'allaitement au sein. Les parents devront être impliqués dans toutes les décisions (Yeni 2006 [39]).

L'accent devra être mis sur l'importance de l'observance pour le succès de la prise en charge, y compris chez la femme déjà traitée avant la grossesse (Yeni 2006 [39]).

Le traitement ne doit, si possible, pas être décidé dans l'urgence.

Habituellement le traitement choisi sera une multithérapie comportant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (classiquement zidovudine+lamivudine) et un inhibiteur de protéase (de préférence une molécule pour laquelle existe des données cliniques telle que le nelfinavir, le saquinavir, l'indinavir ou le lopinavir, et de préférence potentialisée par le ritonavir).

Le groupe d'experts (Yeni 2006 [39]) recommande actuellement de commencer le traitement :

- à la fin du 2^e trimestre (6^e mois, au plus tard 28 semaines d'aménorrhée), en l'absence de risque d'accouchement prématuré ou de charge virale élevée ;
- dès le début du 2^e trimestre (4^e mois, avant 20 semaines d'aménorrhée) s'il y a un facteur de risque d'accouchement prématuré (antécédent de prématurité, tabagisme, toxicomanie, conisation du col, grossesse gémellaire) ;
- dès le début du 2^e trimestre (4^e mois, avant 20 semaines d'aménorrhée) si la charge virale maternelle est élevée (100 000 copies/ml ou plus).

Les trois principales situations sont les suivantes (Yeni 2006 [39]) :

Femme ayant débuté sa grossesse sous traitement antirétroviral

- si le traitement est efficace (charge virale inférieure à 50 copies/ml) et bien toléré : ce traitement doit être continué sauf s'il comporte des médicaments toxiques pour l'embryon (efavirenz) ou pour la mère (association d4T-ddl). Ces médicaments seront alors remplacés si possible par un inhibiteur de protéase pour l'efavirenz et par deux autres inhibiteurs nucléosidiques pour l'association didanosine/stavudine ;
- si la charge virale plasmatique est détectable (supérieure à 50 copies/ml) : le traitement en cours doit être réévalué avec vérification de l'observance et des dosages médicamenteux. Des tests génotypiques de résistances seront faits et la femme prise en charge par une équipe spécialisée incluant un virologue en cas d'échec thérapeutique.

Femmes débutant sa grossesse en l'absence de traitement antirétroviral

- lorsqu'il existe une indication thérapeutique pour elle-même au moment de la grossesse (symptômes cliniques ou $CD4 < 350/mm^3$), une trithérapie antirétrovirale avec deux inhibiteurs nucléosidiques (IN) et un inhibiteur de protéase (Chan, Cheung et al. [57]) est préconisée. Si l'indication n'est pas urgente, le traitement sera débuté après la douzième semaine d'aménorrhée pour limiter le risque d'embryotoxicité ;
- en l'absence d'indication à traiter la mère (femme asymptomatique avec lymphocytes $CD4$ supérieurs à $350/mm^3$), la trithérapie préventive est également recommandée selon les mêmes principes que précédemment, et elle sera débutée à la fin du 2^e trimestre, à 26/28 semaines d'aménorrhée. L'objectif est une charge virale indétectable avant l'accouchement. La bithérapie ou la monothérapie par zidovudine associée à une césarienne programmée ne peuvent s'envisager que dans des cas exceptionnels, même en cas de charge virale initiale faible (< 1000 copies/ml).

Femme enceinte non suivie et non traitée, et/ou dont le diagnostic a été tardif

Le dépistage de l'infection VIH peut être réalisé par un test VIH rapide, y compris en salle d'accouchement (Quian, Visconti *et al.* 2005 [101]). Le résultat doit être confirmé par un deuxième prélèvement et par un test classique (Yeni 2006 [39]).

Dans tous les cas la femme doit être informée du résultat des tests, de la possibilité d'un faux positif en cas de test rapide de dépistage et des traitements prophylactiques proposés (Yeni 2006 [39]).

Si la prise en charge est tardive, après le huitième mois mais avant le début du travail, une trithérapie avec deux inhibiteurs nucléosidiques (zidovudine + lamivudine) et un inhibiteur de protéase (lopinavir/r) est débutée rapidement pour réduire la charge virale. Une césarienne programmée doit être proposée car le délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant. Le traitement prophylactique du nouveau-né sera renforcé.

Si la prise en charge est très tardive, pendant le travail, une perfusion de zidovudine (AZT) associée à de la névirapine en monodose est instaurée chez la mère. Ce traitement expose à un risque élevé d'émergence de virus résistants aux inhibiteurs non nucléosidiques en cas d'arrêt immédiat du traitement en post-partum. Il est donc important de prescrire une multithérapie à la mère pendant deux semaines en post-partum pour limiter ce risque, et ce même en cas d'absence d'indication à traiter la mère au long cours. Chez l'enfant, un traitement post-exposition intensifié est recommandé (Yeni 2006 [39]).

Cas particulier de l'infection VIH-2

La charge virale est spontanément peu élevée chez ces femmes et le taux de transmission mère-enfant faible, même en l'absence de prophylaxie (1%) (Yeni 2006 [39]).

En cas d'indication maternelle à un traitement, les recommandations sont les mêmes que celles pour l'infection à VIH-1 en tenant compte que le VIH-2 est naturellement résistant aux analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

En l'absence d'indication maternelle de traitement, une monothérapie par zidovudine sera instaurée, sans césarienne programmée systématique.

En cas d'indication à traiter la mère ou de séroconversion pendant la grossesse, une multithérapie avec inhibiteur de protéase potentialisé est recommandée (Yeni 2006 [39]).

Suivi de la femme pendant la grossesse

Le suivi doit être assuré par une équipe pluridisciplinaire, prenant en compte le versant clinique, immunologique, obstétrical mais aussi psychologique et social, car les femmes concernées sont souvent dans des situations difficiles voire précaires.

Suivi obstétrical

S'agissant d'une grossesse à risque, le suivi nécessite au moins une consultation mensuelle à partir du deuxième trimestre et parfois une hospitalisation en fin de grossesse (Delfraissy 2004 [31]).

Le suivi s'attachera à (Delfraissy 2004 [31]) :

- rechercher et prévenir les facteurs de risque d'accouchement prématuré,
- détecter et traiter des infections sexuellement transmissibles associées, car elles augmentent le risque d'accouchement prématuré et de transmission mère-enfant (TME) du VIH,
- rechercher des malformations fœtales en réalisant une échographie morphologique fœtale à chaque consultation.

Si une amniocentèse ou d'autres gestes à risque tels que le cerclage du col ou la choriocentèse sont nécessaires, il faut en discuter avec la femme et l'avertir qu'ils augmentent le risque de TME. Un traitement antirétroviral sera mis en route au moins 15 jours avant le geste.

La version par manœuvre externe, l'amnioscopie, ainsi que le pH sanguin ou la pose d'électrodes au scalp sont contre-indiqués.

En cas de rupture prématurée des membranes, la décision doit tenir compte de l'âge gestationnel :

- après 34 semaines d'aménorrhée, il faut procéder à l'accouchement ;
- avant, il faut mettre en place une corticothérapie de maturation et une antibiothérapie ; l'extraction s'impose au moindre signe de chorioamnionite.

Suivi de l'infection par le VIH

Le suivi immunologique et clinique de l'infection doit être plus fréquent qu'en dehors de la grossesse. Il inclut (Yeni 2006 [39]):

- un suivi clinique mensuel ;
- une évaluation de l'efficacité du traitement antirétroviral par mesure des lymphocytes CD4 et de l'ARN-VIH plasmatique, tous les mois chez une femme qui débute le traitement pendant la grossesse, tous les trois mois chez une femme déjà traitée de

façon efficace, puis tous les mois à partir du sixième mois, pour décider du mode d'accouchement ;

- l'évaluation mensuelle de la tolérance aux antirétroviraux tous les deux mois puis tous les mois à partir du 6^e mois de grossesse ;
- Un dépistage du diabète au 6^e mois, à chaque trimestre en cas de traitement incluant un inhibiteur de protéase.

Pour les tests génotypiques de résistance et les dosages plasmatiques d'antirétroviraux, les indications sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse (Yeni 2006 [39]).

L'adhésion au traitement doit être évaluée par l'équipe soignante et un soutien psychologique doit être éventuellement mis en place avec recours à des consultations spécifiques voire à une hospitalisation.

Arrêt du traitement antirétroviral

Si la femme est asymptomatique avec un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³, le traitement préventif de la transmission mère-enfant peut être arrêté après l'accouchement. Tous les antirétroviraux peuvent être arrêtés en même temps. Si le traitement comportait de la névirapine dont la demi-vie est longue, seule celle-ci est interrompue en premier et les autres molécules poursuivies pendant 14 jours pour éviter les mutations de résistances aux inhibiteurs non nucléosidiques (INN) (Yeni 2006 [39]).

A l'arrêt, la charge virale remonte chez la mère, mais sans être plus élevée que la valeur préthérapeutique.

S'il existait une indication thérapeutique pour la femme elle-même, le traitement antirétroviral est poursuivi après l'accouchement, en réadaptant la posologie de l'inhibiteur de protéase si elle avait été modifiée pendant la grossesse. Si certains antirétroviraux avaient été changés pendant la grossesse, le traitement antérieur peut être repris s'il était efficace et que la charge virale à l'accouchement était indétectable (Yeni 2006 [39]).

La femme devra être revue 1 à 2 mois après son accouchement pour le suivi de son infection VIH.

Prophylaxie pendant l'accouchement

La perfusion de zidovudine est toujours recommandée (Yeni 2006 [39]). La posologie est une dose de charge de 2 mg/Kg en 1 heure, puis une dose d'entretien de 1 mg/Kg/h jusqu'au clampage du cordon pendant toute la durée du travail ou de la césarienne (Yeni 2006 [39]).

Cependant l'impact de la zidovudine pendant l'accouchement lorsque la charge virale est contrôlée n'a pas été démontré et il demeure une incertitude quant au rapport bénéfices/risques chez une mère traitée efficacement avec une charge virale indétectable (Yeni 2006 [39]).

Les indications de la césarienne sont traitées dans le paragraphe 6 « Grandes lignes thérapeutiques ».

Suivi du nouveau-né

Le suivi postnatal a plusieurs objectifs (Yeni 2006 [39]) :

- poursuivre et adapter la prévention de la transmission materno-fœtale dans la période postnatale ;
- dépister le plus rapidement possible une éventuelle infection VIH du nourrisson ou au contraire poser le diagnostic de non-contamination ;
- dépister l'éventuelle toxicité des antirétroviraux auxquels le nouveau-né aura été exposé.

En salle de travail

Le nouveau-né est rapidement baigné avec éventuellement adjonction d'un antiseptique virucide (hypochlorite de sodium), bien que l'intérêt de cette mesure n'ait jamais été démontré.

La désinfection oculaire est pratiquée en salle de travail.

L'aspiration gastrique (le VIH peut être isolé dans le liquide gastrique pendant quelques heures après la naissance, même si cette exposition digestive n'entraîne pas toujours une infection du nouveau-né) doit être le moins traumatique possible compte tenu de la présence de virus dans l'estomac ou dans les sécrétions nasopharyngées (Yeni 2006 [39]).

Traitement post-natal

La zidovudine (AZT) doit être systématiquement prescrite, bien que le bénéfice apporté soit difficile à apprécier, surtout lorsque la charge virale maternelle est indétectable en péri-partum (Yeni 2006 [39]) (Shetty 2005 [107]).

Il est débuté dans les heures qui suivent la naissance à la dose de 2mg/kg toutes les 6 heures.

La durée recommandée du traitement post-natal est de 6 semaines.

Le nouveau-né doit être surveillé étroitement au niveau biologique du fait de la toxicité potentielle de la zidovudine.

Seule la zidovudine a une AMM pour la prévention de la transmission materno-fœtale chez le nouveau-né. L'utilisation d'autres molécules (lamivudine, névirapine, nelfinavir) n'est pas impossible, mais se fait avec une réelle incertitude quant aux doses optimales et à la tolérance (Yeni 2006 [39]). La stavudine a une AMM dès la naissance pour traiter les nouveau-nés infectés (Yeni 2006 [39]).

Le traitement doit être adapté dans certaines situations (Yeni 2006 [39]) :

- nouveau-né prématuré de moins de 35 semaines d'aménorrhée mais de plus de 30 semaines d'aménorrhée : 2 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale ou 1.5 mg/kg

toutes les 12 heures par voie intraveineuse pendant les deux premières semaines, puis toutes les 8 heures pendant 4 semaines ;

- nouveau-né prématuré de moins de 30 semaines d'aménorrhée : 2 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale ou 1.5 mg/kg toutes les 12 heures par voie intraveineuse pendant les quatre premières semaines, puis toutes les 8 heures pendant 2 semaines ;
- nouveau-né dans l'incapacité de prendre une forme orale : 1.5 mg/kg toutes les 6 heures par voie intraveineuse.

La zidovudine devra être diluée au 1/10 avant de l'administrer à un nouveau-né prématuré car la suspension orale est très osmolaire et pourrait être à l'origine d'entérocolite ulcéronécrosante, bien que ce lien n'ait pas encore été prouvé (Yeni 2006 [39]).

Dans certains cas le traitement antirétroviral doit être intensifié :

- mère n'ayant pas reçu de prévention pendant la grossesse et/ou l'accouchement ;
- conditions difficiles d'accouchement, au domicile par exemple ;
- charge virale élevée à l'accouchement (>500 copies/ml) malgré un traitement antirétroviral pendant la grossesse chez un prématuré de moins de 33 semaines d'aménorrhée.

Les associations recommandées sont zidovudine+ lamivudine + nelfinavir dans l'attente de données sur le lopinavir/r.

Ce traitement doit être instauré et suivi en service spécialisé.

Pour certaines situations à risque intermédiaire (charge virale restant détectable sous traitement au huitième mois ou charge virale entre 1000 et 10 000 copies sous traitement combiné), le renforcement du traitement doit être discuté.

En cas de résistance du virus maternel à certains antirétroviraux, le type de prévention postnatale sera individualisé au cas par cas (Yeni 2006 [39]).

En cas d'infection maternelle par le VIH-2, le traitement postnatal par zidovudine peut être raccourci à 4 semaines, au vu du faible taux de transmission materno-fœtale, mais il n'y a pas de consensus sur cette question. En cas de traitement préventif renforcé (primoinfection maternelle récente, charge virale élevée,...), il faudra tenir compte de la susceptibilité spécifique du VIH-2 aux antirétroviraux et en particulier éviter la névirapine qui est inefficace (Yeni 2006 [39]).

Allaitement

En France, le comité d'experts (Yeni 2006 [39]) contre-indique l'allaitement car il entraîne un risque additionnel de transmission materno-fœtale. Cette recommandation doit être modulée et adaptée dans les pays où l'alimentation de substitution (allaitement artificiel) n'est pas acceptable, possible, d'un coût abordable et sûre (voir recommandations de l'UNAIDS et de l'OMS, l'ONUSIDA, et l'UNICEF dans le chapitre sur la transmission materno-fœtale).

Diagnostic VIH chez le nouveau-né

Jusqu'à environ 18 mois, la présence d'anticorps maternels empêchent toute sérologie. Le diagnostic repose alors sur les techniques de détection du virus (PCR ADN sur cellules sanguines ou détection d'ARN VIH plasmatique) (Yeni 2006 [39]).

Quelle que soit la technique utilisée ou le moment du prélèvement, deux prélèvements positifs sont nécessaires pour poser le diagnostic d'infection VIH. Inversement, pour poser le diagnostic de non-infection, deux prélèvements négatifs avant l'âge d'un mois sont nécessaires (Yeni 2006 [39]). Si l'enfant est sous traitement antirétroviral, le diagnostic est moins fiable et il faudra deux prélèvements négatifs après la période de traitement pour considérer l'enfant comme non infecté (Yeni 2006 [39]). En cas d'allaitement maternel (nourrissons d'origine africaine souvent), il est nécessaire de pratiquer les tests dans les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement (Yeni 2006 [39]).

Chez tout nourrisson infecté par le VIH, il est recommandé de prescrire des tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux et l'analyse de la sensibilité du virus à ces médicaments (Yeni 2006 [39]).

En pratique, la recherche du virus sera effectuée à la naissance, à 1 mois, à 3 mois et à 6 mois. Un résultat positif sera contrôlé immédiatement sans attendre l'échéance suivante (Yeni 2006 [39]).

Surveillance post-natale

Il est conseillé de revoir les enfants à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois et entre 18 et 24 mois, mais ce rythme est à adapter en fonction de la symptomatologie et des circonstances.

Le bilan de surveillance est hématologique et biochimique.

Le calendrier vaccinal en vigueur peut être appliqué sans délai, excepté pour le BCG qui doit être décalé après le diagnostic de non-contamination (Yeni 2006 [39]).

Tout évènement clinique inexpliqué, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie et d'une déclaration au centre de pharmacovigilance.

Si l'enfant est asymptomatique, la surveillance est interrompue à 18 ou 24 mois. Elle doit être poursuivie autant que nécessaire en cas de symptomatologie inexpliquée, notamment neurologique.

Les familles doivent être informées de l'importance de signaler un évènement clinique significatif à leur médecin traitant ou au centre qui a suivi leur enfant dans les premiers mois de sa vie car il n'y a à ce jour aucun programme actif de suivi à long terme (Delfraissy 2004 [31]).

Dans le cadre de la prise en charge du nourrisson, l'accompagnement psychologique des mères séropositives est important. Il faudra également s'assurer que les parents comprennent les explications données et les modalités du traitement prescrit. Les modes de transmission du virus seront abordés car beaucoup de mères n'osent pas toucher ni embrasser leur enfant de peur de les contaminer (Yeni 2006 [39]).

Interaction grossesse et infection à VIH

Influence de la grossesse sur l'infection à VIH

Selon des études américaines et européennes, la grossesse n'aurait pas d'effet sur la progression de l'infection à VIH. Cependant certaines études réalisées dans des pays en voie de développement ont trouvé une évolution accélérée du sida pendant la grossesse, résultat à interpréter avec précaution au vu de la petite taille des échantillons et des biais de sélection (Moodley and Moodley 2005 [91]) (Deuffic-Burban, Wong *et al.* 2004 [63]; Kumar, Rizk *et al.* 1997 [83]).

Influence de l'infection à VIH sur la grossesse

Dans les pays riches, le VIH/sida n'augmenterait pas la fréquence de naissances prématurées, de bébés à petit poids de naissance, de retard de croissance intrautérin ou de mort-nés.

Dans les pays pauvres, le sida augmenterait la mortalité périnatale d'autant plus que la maladie serait à un stade avancé (Moodley and Moodley 2005 [91]).

L'existence d'un syndrome malformatif ou de malformations congénitales associés au VIH/sida n'a pas été démontré (Moodley and Moodley 2005 [91]) (Patel, Thorne *et al.* 2005 [98]).

Conclusion

Dans les pays développés, l'accès aux trithérapies favorise un allongement de la durée de vie des femmes séropositives avec un état de santé leur permettant de vivre leur féminité avec une vie sexuelle normale et éventuellement une grossesse. L'attitude plus encourageante du corps médical vis-à-vis de la question du désir d'enfant chez les couples séropositifs a reçu une confirmation dans l'arrêté ministériel de mai 2001 ouvrant l'accès à l'assistance médicale à la procréation pour les couples concernés. Aujourd'hui, le dépistage et la prise en charge précoces des femmes conduisent à un meilleur suivi de la grossesse de la femme infectée par le VIH. De plus, grâce à une concertation pluridisciplinaire, des mesures de prévention du risque de transmission périnatale du VIH peuvent être rapidement mises en oeuvre. Malheureusement la situation est bien différente dans les pays en voie de développement, notamment en Afrique, où pour des raisons culturelles la fécondité est un facteur de reconnaissance sociale pour les femmes qui sont prêtes à prendre des risques pour elles-mêmes et pour l'enfant à venir. Gageons que les années à venir apporteront à ces femmes défavorisées les moyens thérapeutiques et économiques pour lutter contre ce fléau.

Bibliographie

1. "Femme enceinte et SIDA." http://www.medisite.fr/-Femme-enceinte-et-SIDA-.html?var_recherche=sida
2. **Centre d'AMP; CHU de Besançon** "Méthodes de conditionnement, préparation et sélection des spermatozoïdes en vue de techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)." http://amp-chu-besancon.univ-fcomte.fr/reprodlab/spermlab/prepa_sperm0.htm
3. "Les pratiques sexuelles et les risques de transmission spécifiques aux lesbiennes." http://www.lecrips.net/L/L1bis/pratiques_specifiques.htm
4. "Informations générales sur les pratiques contaminantes." http://www.lecrips.net/L/L2/infos_generales.htm
5. "La contraception d'urgence (pilule du lendemain); contraception post-coïtale." http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/contraception_urgence.html
6. "Contraception : savoir réagir à l'urgence !" <http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/contraception/contraception-urgence.htm>
7. "Sida Info Service." <http://www.sida-info-service.org/index.php4>
8. **Unicef**, (1997). "The state of the World's children." <http://www.unicef.org/sowc97/>
9. **Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé** (1998). "Problèmes éthiques posés par le désir d'enfant chez les couples où l'homme est séropositif et la femme séronégative." <http://www.ccne-ethique.fr/francais/pdf/avis056.pdf>

10. **Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé** (2001). "L'assistance médicale à la procréation chez les couples présentant un risque de transmission virale - Réflexions sur les responsabilités." http://www.ccne-ethique.fr/francais/avis/a_069p2.htm#b
11. (2001). "Arrêté du 10 mai 2001 modifiant l'arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation." <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/medilega/pages/indexe.html>
12. **Hôpital Cochin; Paris** (2001). "Quels sont les cas de stérilité qui peuvent être traités par AMP ?" <http://ampcochin.paris.free.fr/lesdifferentestechniques.html>
13. (2001). "Les couples séro-différents pour le VIH : quelle aide médicale ?" <http://pro.gyneweb.fr/portail/sources/congres/jta/01/pma/HAMAMAH2.HTM>
14. (2001). "Personnes atteintes par le VHC et par le VIH (co-infection)." http://www.cfes.sante.fr/CFESBases/hepatiteC/livret_patient/F6.asp
15. (2002). "Quelle sexualité pour les séropositifs ?" http://www.doctissimo.fr/html/sexualite/mag_2002/mag0621/se_5655_sexualite_seropositifs.htm
16. (2002). "Mon virus, mon sexe et moi." http://www.actions-traitements.org/article.php3?id_article=322
17. (2002). "Dossier SIDA." <http://www.awigp.com/default.asp?numcat=unaid9>
18. (2002). "Avis sur le dépistage de l'infection par le VIH au cours de la grossesse et prévention périnatale de la contamination de l'enfant." http://www.cns.sante.fr/htm/avis/dépistage/14_03_02/fr_1_b.htm
19. **Unicef**, (2003). "Recommandations de l'OMS/l'ONUSIDA/l'UNICEF sur l'alimentation des nourrissons." http://www.unicef.org/french/nutrition/index_24811.html

20. (2003). "Quelle prévention sida pour les lesbiennes ?"
<http://www.actupparis.org/article969.html>
21. (2004). "Couples et VIH." <http://www.actupparis.org/article1696.html>
22. (2004). "LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique - NOR: SANX0100053L." http://www.fivfrance.com/page_zoom_loi2004.html#article24
23. (2004). "L'OMS publie de nouveaux principes directeurs sur la prévention de la transmission mère-enfant du VIH."
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr50/fr/index.html>
24. (2004). "Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants."
<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/en/arvdrugswomenguidelinesfinal.pdf>
25. (2004). "L'évaluation et le traitement du nourrisson exposé au virus d'immunodéficience humaine de type 1."
<http://www.cps.ca/francais/enonces/ID/CPS04-02.htm>
26. (2005). "Actualités en épidémiologie sur le VIH/sida 2005." http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/epiu-aepi/index_f.html
27. (2005). "A Guide to the Clinical Care of Women with HIV/AIDS, 2005 edition."
<http://hab.hrsa.gov/publications/womencare05/index.htm>
28. (2005). "Lévonorgestrel et contraception d'urgence."
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs244/fr/>
29. **Revue de Presse Mediscoop du vendredi 02 février 2007** (2007). "« Effet secondaire fatal pour un spermicide antisida »."
http://www.sante.net/index4.php?pageID=newsletter_mediscoop&id_newsletter=140

[3&liste=0&site_origine=newsletter_mediscoop&nuid=d7201d14c066595f9d21daacecf0b19c&midn=1403#6abb0eff868f95b0cb6dee749b936f72](http://www.mediscoop.com/3&liste=0&site_origine=newsletter_mediscoop&nuid=d7201d14c066595f9d21daacecf0b19c&midn=1403#6abb0eff868f95b0cb6dee749b936f72)

30. (2002). "Prise en charge des personnes infectées par le VIH (Recommandations du groupe d'experts). Sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy. Rapport 2002." <http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/delfraissy/>
31. (2004). "Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH-Rapport 2004-Recommandations du groupe d'experts." <http://www.actuparis.org/IMG/pdf/rapportDelfraissy2004.pdf>
32. (2005). "Sexualité et procréation face aux risques du SIDA : permanences et adaptations dans les pays fortement touchés par l'épidémie." http://ceped.cirad.fr/IMG/pdf/n49_web-3.pdf
33. (2005). "Transmission materno-foetale du VIH." http://biomserv.univ-lyon1.fr/wiki/dpbdes/attachts/S_e9minairesViro_2fTransmissionMaternoFoetaleDuVIH/attachments/TransMaternoFoetaleVIH.pdf
34. (2000). "L'infection à VIH de l'enfant." <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/VIH.htm>
35. (2005). "Actualités 2004 sur VIH et grossesse." <http://www.cyes.info/professionnels/vih/grossesse-vih-3.php>
36. "Insémination et FIV chez les couples à risque viral." http://www.imr-marseille.com/risque_viral.htm
37. (2002). "Prévention de la transmission du vih/sida de la mère à l'enfant." http://www.unicef.org/french/aids/index_preventionMTCT.html
38. "The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS : Approche fondée sur les droits de la personne pour réduire la vulnérabilité des femmes au VIH/sida." <http://www.aidslaw.ca/francais/Contenu/docautres/bulletincanadien/printemps99/f-geneva4.htm>

39. (2006). "Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts." <http://www.sante.gouv.fr/>
40. "Les différentes techniques de Procréation Médicalement Assistée et aspects médicaux associés."
41. (1999). "Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. The European Collaborative Study." *Aids* **13**(11): 1377-85.
42. (2000). "Les traitements de l'infertilité Masculine."
43. (2001). "Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies." *Aids* **15**(3): 357-68.
44. (2002). "WHO/CONRAD technical consultation on nonoxynol-9, World Health Organization, Geneva, 9-10 October 2001: summary report." *Reprod Health Matters* **10**(20): 175-81.
45. (2003). "Infection à VIH et SIDA."
46. **Abarzua F, Nunez F, Hubinont C, Bernard P, Yombi JC and Vandercam B** (2005). "Human immunodeficiency virus (HIV) infection in pregnancy: antiretroviral treatment (ART) and mode of delivery." *Rev Chilena Infectol* **22**(4): 327-37.
47. **Andiman WA** (2002). "Transmission of HIV-1 from mother to infant." *Curr Opin Pediatr* **14**(1): 78-85.
48. **Arend ED** (2003). "The Politics of Invisibility: HIV-Positive Women Who Have Sex with Women and Their Struggle for Support." *Journal of the Association of Nurses in AIDS care* **14**(6): 37-47.

49. **Arroyo MA, Tien H, Pagan M, Swanstrom R, Hillyer GV, Cadilla CL and Melendez-Guerrero LM** (2002). "Virologic risk factors for vertical transmission of HIV type 1 in Puerto Rico." *AIDS Res Hum Retroviruses* **18**(6): 447-60.
50. **Barrett** (2005). "Assistance médicale à ma procréation."
51. **Bounds W** (1997). "Female condoms." *Eur J Contracept Reprod Health Care* **2**(2): 113-6.
52. **Brennan-Benson P, Pakianathan M, Rice P, Bonora S, Chakraborty R, Sharland M and Hay P** (2006). "Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross the placenta." *Aids* **20**(2): 297-299.
53. **Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, Wamai N, Bikaako-Kajura W, Were W, Coutinho A, Liechty C, Madraa E, Rutherford G and Mermin J** (2006). "Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda." *Aids* **20**(1): 85-92.
54. **Casalini C, Signorini L, Beltrame A, Matteelli A and Carosi G** (2001). "Vertical transmission of human immunodeficiency virus (HIV) and other sexually transmitted infections (STI)." *Minerva Ginecol* **53**(3): 177-92.
55. **Catassi C, Bonucci A, Coppa GV, Carlucci A and Giorgi PL** (1995). "Intestinal permeability changes during the first month: effect of natural versus artificial feeding." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **21**(4): 383-6.
56. **Cates W, Jr., Mitchell HS and Stephens E** (2005). "Review of non-hormonal contraception (condoms, intrauterine devices, nonoxynol-9 and combos) on HIV acquisition. Contraception choice for HIV positive women." *J Acquir Immune Defic Syndr* **38 Suppl 1**(3): S8-10.
57. **Chan DK, Cheung SF, Gray A, Ip A and Lee B** (2004). "Identifying the psychosocial correlates of condom use by female sex workers in Hong Kong." *AIDS Care* **16**(4): 530-9.

58. **Chouquet C, Richardson S, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, Costagliola D, Griscelli C and Valleron AJ** (1999). "Timing of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission from mother to child: bayesian estimation using a mixture. 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." Stat Med **18**(7): 815-33.
59. **Cohan D** (2003). "Perinatal HIV: special considerations." Top HIV Med **11**(6): 200-13.
60. **Coutsoudis A** (2005). "Breastfeeding and HIV." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol **19**(2): 185-96.
61. **Coutsoudis A** (2005). "Breastfeeding and the HIV positive mother: the debate continues." Early Hum Dev **81**(1): 87-93.
62. **Delmotte H** (2004). "Sida et grossesse : quelles stratégies?" Revue de l'infirmière **106**: 35-37.
63. **Deuffic-Burban S, Wong JB, Valleron AJ, Costagliola D, Delfraissy JF and Poynard T** (2004). "Comparing the public health burden of chronic hepatitis C and HIV infection in France." J Hepatol **40**(2): 319-26.
64. **Diaz T, Schable B and Chu SY** (1995). "Relationship between use of condoms and other forms of contraception among human immunodeficiency virus-infected women. Supplement to HIV and AIDS Surveillance Project Group." Obstet Gynecol **86**(2): 277-82.
65. **Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim MS, Plaeger S, Boyer PJ, Keller M, Deveikis A, Stiehm ER and Bryson YJ** (1996). "Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load." Jama **275**(8): 599-605.

66. **Dunn DT, Newell ML, Ades AE and Peckham CS** (1992). "Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding." Lancet **340**(8819): 585-8.

67. **Duran AS, Ivalo SA, Hakim A, Masciottra FM, Zlatkes R, Adissi L, Neaton JD and Losso MH** (2006). "Prevention of mother to child HIV transmission." Medicina (B Aires) **66**(1): 24-30.

68. **El Beitune P, Duarte G, Quintana SM, Figueiro-Filho EA, Marcolin AC and Abduch R** (2004). "Antiretroviral therapy during pregnancy and early neonatal life: consequences for HIV-exposed, uninfected children." Braz J Infect Dis **8**(2): 140-50.

69. **Fishman SJ and Anderson EH** (2003). "Perception of HIV and safer sexual behaviors among lesbians." J Assoc Nurses AIDS Care **14**(6): 48-55.

70. **Florence E, Schrooten W, Dreezen C, Gordillo V, Nilsson Schonnesson L, Asboe D, Koitz G and Colebunders R** (2004). "Prevalence and factors associated with sexual dysfunction among HIV-positive women in Europe." AIDS Care **16**(5): 550-7.

71. **Florida M, Ravizza M, Tamburrini E, Anzidei G, Tibaldi C, Maccabruni A, Guaraldi G, Alberico S, Vimercati A, Antoni AD and Ferrazzi E** (2006). "Diagnosis of HIV infection in pregnancy: data from a national cohort of pregnant women with HIV in Italy." Epidemiol Infect: 1-8.

72. **Gaillard P, Fowler MG, Dabis F, Coovadia H, Van Der Horst C, Van Rompay K, Ruff A, Taha T, Thomas T, De Vincenzi I and Newell ML** (2004). "Use of antiretroviral drugs to prevent HIV-1 transmission through breast-feeding: from animal studies to randomized clinical trials." J Acquir Immune Defic Syndr **35**(2): 178-87.

73. **Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, Kornegay J, Jackson B, Moyer J, Hanson C, Zorrilla C and Lew JF** (1999). "Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group." N Engl J Med **341**(6): 394-402.

74. **Gilling-Smith C** (2000). "HIV prevention. Assisted reproduction in HIV-discordant couples." AIDS Read **10**(10): 581-7.
75. **Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber BT, Mayaux MJ, Mofenson LM, Newell ML, Shapiro DE, Teglas JP and Wilfert CM** (2001). "Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml." J Infect Dis **183**(4): 539-45.
76. **Johnson JA, Li JF, Morris L, Martinson N, Gray G, McIntyre J, Heneine W, Pillay C, Chezzi C, Lupondwana P, Ntsala M, Levin L and Venter F** (2005). "Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated

Low frequency of the V106M mutation among HIV-1 subtype C-infected pregnant women exposed to nevirapine." J Infect Dis **192**(1): 16-23.
77. **Joy S, Poi M, Hughes L, Brady MT, Koletar SL, Para MF and Fan-Havard P** (2005). "Third-trimester maternal toxicity with nevirapine use in pregnancy." Obstet Gynecol **106**(5 Pt 1): 1032-8.
78. **Kamara P, Melendez-Guerrero L, Arroyo M, Weiss H and Jolly P** (2005). "Maternal plasma viral load and neutralizing/enhancing antibodies in vertical transmission of HIV: A non-randomized prospective study." Virology **2**(1): 15.
79. **Kamemoto LE, Shiramizu B and Gerschenson M** (2004). "HIV-associated mitochondrial toxicity in pregnancy." Mitochondrion **4**(2-3): 153-62.
80. **Kapiga SH, Shao JF, Lwihula GK and Hunter DJ** (1994). "Risk factors for HIV infection among women in Dar-es-Salaam, Tanzania." J Acquir Immune Defic Syndr **7**(3): 301-9.
81. **Klein J, Pena JE, Thornton MH and Sauer MV** (2003). "Understanding the motivations, concerns, and desires of human immunodeficiency virus 1-serodiscordant couples wishing to have children through assisted reproduction." Obstet Gynecol **101**(5 Pt 1): 987-94.

82. **Koh AS, Gomez CA, Shade S and Rowley E** (2005). "Sexual risk factors among self-identified lesbians, bisexual women, and heterosexual women accessing primary care settings." Sex Transm Dis **32**(9): 563-9.
83. **Kumar RM, Rizk DE and Khurrana AK** (1997). "AIDS in pregnancy among Indian tribal women." Int J Gynaecol Obstet **56**(1): 59-60.
84. **Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, Chand F, Makhema J, Moffat C, Asmelash A, Ndase P, Arimi P, van Widenfelt E, Mazhani L, Novitsky V, Lagakos S and Essex M** (2007). "Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine." N Engl J Med **356**(2): 135-47.
85. **MacDonald KS, Embree J, Njenga S, Nagelkerke NJ, Ngatia I, Mohammed Z, Barber BH, Ndinya-Achola J, Bwayo J and Plummer FA** (1998). "Mother-child class I HLA concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission." J Infect Dis **177**(3): 551-6.
86. **McIntyre J** (2006). "Strategies to prevent mother-to-child transmission of HIV." Curr Opin Infect Dis **19**(1): 33-8.
87. **Mencaglia L, Falcone P, Lentini GM, Consigli S, Pisoni M, Lofiego V, Guidetti R, Piomboni P and De Leo V** (2005). "ICSI for treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-serodiscordant couples with infected male partner." Hum Reprod **20**(8): 2242-6.
88. **Miller SA, Santoro N, Lo Y, Howard AA, Arnsten JH, Floris-Moore M, Moskaleva G and Schoenbaum EE** (2005). "Menopause symptoms in HIV-infected and drug-using women." Menopause **12**(3): 348-56.
89. **Mitchell HS and Stephens E** (2004). "Contraception choice for HIV positive women." Sex Transm Infect **80**(3): 167-73.
90. **Montano M, Russell M, Gilbert P, Thior I, Lockman S, Shapiro R, Chang SY, Lee TH and Essex M** (2003). "Comparative prediction of perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission, using multiple virus load markers." J Infect Dis **188**(3): 406-13.

91. **Moodley J and Moodley D** (2005). "Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol **19**(2): 169-83.
92. **Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S, Zorrilla C, Anderson J, Harwell JI, Keller J and Garb J** (2005). "Protease inhibitor use in 233 pregnancies." J Acquir Immune Defic Syndr **40**(1): 30-3.
93. **Morris L, Pillay C, Chezzi C, Lupondwana P, Ntsala M, Levin L, Venter F, Martinson N, Gray G and McIntyre J** (2003). "Low frequency of the V106M mutation among HIV-1 subtype C-infected pregnant women exposed to nevirapine." Aids **17**(11): 1698-700.
94. **Navas-Nacher EL, Read JS, Leighty RM, Tuomala RE, Zorrilla CD, Landesman S, Rosenblatt H and Hershov RC** (2006). "Mode of delivery and postpartum HIV-1 disease progression: the Women and Infants Transmission Study." Aids **20**(3): 429-36.
95. **Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, Ndinya-Achola J, Bwayo J, Onyango FE, Hughes J and Kreiss J** (2000). "Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial." Jama **283**(9): 1167-74.
96. **Newell ML** (2006). "Current issues in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection." Trans R Soc Trop Med Hyg **100**(1): 1-5.
97. **Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Schmitt MP, Cranz C, Stoll-Keller F, Rongieres C, Bettahar-Lebugle K, Lang JM and Nisand I** (2003). "Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience." Hum Reprod **18**(6): 1244-9.
98. **Patel D, Thorne C, Fiore S and Newell ML** (2005). "Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women?" J Acquir Immune Defic Syndr **40**(1): 116-8.
99. **Petry KU** (2005). "HIV and pregnancy." MMW Fortschr Med **147 Spec No 1**: 63-5.

100. **Polycarpou A, Ntais C, Korber BT, Elrich HA, Winchester R, Krogstad P, Wolinsky S, Rostron T, Rowland-Jones SL, Ammann AJ and Ioannidis JP** (2002). "Association between maternal and infant class I and II HLA alleles and of their concordance with the risk of perinatal HIV type 1 transmission." *AIDS Res Hum Retroviruses* **18**(11): 741-6.
101. **Quian J, Visconti A, Gutierrez S, Galli A, Maturo M, Galeano V, Serra M and Lioni M** (2005). "Detection of HIV infection in pregnant women by rapid testing: a successful strategy to reduce its vertical transmission." *Rev Chilena Infectol* **22**(4): 321-6.
102. **Rodrigues A, Faucher P, Batallan A, Allal L, Legac S, Matheron S and Madelenat P** (2006). "Mode of delivery of HIV-infected women: a retrospective study of 358 pregnancies followed in the same hospital between 2000 and 2004." *Gynecol Obstet Fertil*.
103. **Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C and Valleron AJ** (1995). "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* **142**(12): 1330-7.
104. **Sauer MV** (2005). "Sperm washing techniques address the fertility needs of HIV-seropositive men: a clinical review." *Reprod Biomed Online* **10**(1): 135-40.
105. **Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, Howard AA, Floris-Moore M, Arnsten JH and Santoro N** (2005). "HIV infection, drug use, and onset of natural menopause." *Clin Infect Dis* **41**(10): 1517-24.
106. **Shah I** (2006). "Is Elective Caesarian Section Really Essential for Prevention of Mother to Child Transmission of HIV in the Era of Antiretroviral Therapy and Abstinence of Breast Feeding?" *J Trop Pediatr*.
107. **Shetty AK** (2005). "Perinatally acquired HIV-1 infection: prevention and evaluation of HIV-exposed infants." *Semin Pediatr Infect Dis* **16**(4): 282-95.

108. **Smith** (2005). "The controversies of nevirapine for preventing mother-to-child HIV transmission." Epidemiology and social.
109. **Sofer D** (2004). "15th International AIDS Conference." Am J Nurs **104**(10): 20-1.
110. **Stephenson JM** (1998). "Systematic review of hormonal contraception and risk of HIV transmission: when to resist meta-analysis." Aids **12**(6): 545-53.
111. **Stevens PE and Hall JM** (2001). "Sexuality and safer sex: the issues for lesbians and bisexual women." J Obstet Gynecol Neonatal Nurs **30**(4): 439-47.
112. **Suy A, Martinez E, Coll O, Lonca M, Palacio M, de Lazzari E, Larrousse M, Milinkovic A, Hernandez S, Blanco JL, Mallolas J, Leon A, Vanrell JA and Gatell JM** (2006). "Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy." Aids **20**(1): 59-66.
113. **Thea DM, Steketee RW, Pliner V, Bornschlegel K, Brown T, Orloff S, Matheson PB, Abrams EJ, Bamji M, Lambert G, Schoenbaum EA, Thomas PA, Heagarty M and Kalish ML** (1997). "The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group." Aids **11**(4): 437-44.
114. **Tovo PA, Chiapello N, Gabiano C, Zeviani M and Spada M** (2005). "Zidovudine administration during pregnancy and mitochondrial disease in the offspring." Antivir Ther **10**(6): 697-9.
115. **Van Damme L, Ramjee G, Alary M, Vuylsteke B, Chandeying V, Rees H, Sirivongrangson P, Mukenge-Tshibaka L, Ettiegne-Traore V, Uaheowitchai C, Karim SS, Masse B, Perriens J and Laga M** (2002). "Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial." Lancet **360**(9338): 971-7.
116. **Vernazza PL, Hollander L, Semprini AE, Anderson DJ and Duerr A** (2006). "HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission?" Aids **20**(4): 635-636.

117. **Vidricaire G and Tremblay MJ** (2004). "[For a better understanding of the mechanisms involved in vertical transmission of HIV]." Med Sci (Paris) **20**(8-9): 784-7.

118. **Wilkinson D, Tholandi M, Ramjee G and Rutherford GW** (2002). "Nonoxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other sexually transmitted infections: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials including more than 5000 women." Lancet Infect Dis **2**(10): 613-7.