Commission clinique et thérapie VIH/sida

Grossesse et VIH: recommandations de la CCT pour la prévention de la transmission verticale du VIH

Recommandations en cas de grossesse pour éviter la transmission VIH à l'enfant

La Commission clinique et thérapie VIH/sida présente ici des recommandations destinées à faciliter une approche systématique du problème de l'infection VIH en cas de grossesse.
En quatre scénarios-types, on trouvera ici une base de réflexion et d'action concertée pour le médecin traitant et ses partenaires.
Ces recommandations représentent l'aboutissement d'une recherche de consensus par un groupe de spécialistes suisses du VIH/sida; elles tiennent compte des derniers développements dans le domaine. La base de ces directives est constituée d'une revue de la littérature médicale internationale et des recommandations déjà élaborées dans plusieurs pays.
L'actuelle possibilité de ramener pratiquement à zéro le risque de transmission mère-enfant représente un jalon encourageant dans les efforts de lutte contre l'épidémie de sida.

INTRODUCTION

La prophylaxie de la transmission du virus VIH de la mère à l'enfant (transmission verticale) est l'une des préventions les plus efficaces parmi les groupes cibles. Lorsque les conditions optimales sont réunies, le risque de contamination peut être ramené de 25% à moins de 2% à l'heure actuelle.

Lors de l'élaboration de nouvelles directives, la Commission clinique et thérapie VIH/sida (CCT) de l'Office fédéral de la santé publique s'est efforcée de trouver le meilleur compromis entre un traitement optimal pour la mère, une prophylaxie efficace de la transmission du virus et la sécurité la plus grande qui soit pour l'enfant.

Les recommandations suivantes se limitent aux principes essentiels. Ce document peut servir de base de discussion à une équipe d'infectiologues, d'obstétriciens et de pédiatres; il ne remplace en aucun cas la consultation d'une équipe interdisciplinaire dans laquelle toutes ces professions sont représentées. Les données sur lesquelles se fondent ces recommandations sont référencées dans un document circonstancié pouvant être consulté en ligne (Ch. Rudin, *www.bag.admin.ch/aids*).

Les présentes recommandations ont été élaborées par la CCT en consultation avec les sociétés suisses de gynécologie et d'obstétrique (SSGO), de pédiatrie (SSP) et de néonatologie et ont été approuvées par le Groupe Suisse d'infectiologie pédiatrique (PIGS).

LE SUIVI CLINIQUE DE LA PATIENTE ENCEINTE ET VIH SÉROPOSITIVE

- A l'heure actuelle, la transmission du virus VIH de la mère à l'enfant peut pratiquement toujours être évitée. Pour cette raison, il y a lieu de proposer et de recommander à toute femme enceinte de se soumettre à un test de dépistage VIH (voir recommandations concernant le test VIH pendant la grossesse, *Bulletin OFSP du 24.2.2003*).
- Un traitement tenant dûment compte des données personnelles de la femme enceinte devrait être discuté et introduit par une équipe d'infectiologues, d'obstétriciens et de pédiatres spécialisés dans la problématique du VIH. Le traitement doit être soutenu par tous les médecins en charge de la patiente.
- La fréquence des contrôles cliniques est fonction des exigences du traitement antirétroviral combiné (désigné ci-après par ART) et des impératifs obstétriques liés à une grossesse à risque. Il est en outre recommandé:
  - de tester la résistance VIH avant le début du traitement,
  - de rechercher la concentration d'ARN-VIH dans le plasma dès la 36e semaine de grossesse,
  - de mesurer les taux sériques des inhibiteurs de la protéase, leur pharmacocinétique pouvant se modifier de manière considérable pendant la grossesse (première mesure: 4 semaines après le début du traitement).
  - de pratiquer de manière rapprochée des contrôles de l'hémoglobine, de la glycémie et des enzymes hépatiques (ces dernières surtout en fin de grossesse).

LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL PENDANT LA GROSSESSE

Ce traitement pendant la grossesse a pour objectif de supprimer complètement la réplication du virus (PCR-ARN VIH < 50 copies ARN/ml sang) au moment de l'accouchement (moment où le risque de transmission est élevé). Pendant la grossesse, la zidovudine (Retrovir®, AZT) ne doit pas obligatoirement faire partie du traitement antirétroviral. En l'absence de raisons pertinentes, il n'y a pas lieu de modifier un traitement qui s'avère efficace.

Quatre scenarii sont envisageables dans le cadre d'une grossesse:

Scénario A: Une femme VIH positive sans traitement antirétroviral préalable souhaite un enfant.

- Evaluation du statut immunitaire et clinique:
  - Si des résultats cliniques ou des marqueurs pronostiques laissent supposer qu'une grossesse présente des risques particuliers, il convient de conseiller à la femme de commencer un traitement antirétroviral et d'attendre que son état de santé

soit stabilisé avant d'envisager une grossesse.
– Si le statut immunitaire est bon et l'examen clinique normal, une grossesse peut être envisagée. Procéder ensuite comme indiqué au scénario B.
– Pour les couples VIH-sérodiscordants, il s'agit d'éviter une transmission au partenaire. Les méthodes de la médecine reproductive permettent à une femme d'envisager une grossesse en minimisant ce risque.
– Pour mémoire, la consultation avant la conception devrait aussi inclure un dépistage des maladies et infections sexuellement transmissibles, la détection de drogues en cas d'anamnèse suspecte ainsi qu'un examen cytologique du col de l'utérus. Un traitement de substitution d'acide folique à 0,4 mg/jour est conseillé avant même la conception.

Scénario B: Une femme VIH-positive est déjà enceinte, mais n'a pas encore de traitement antirétroviral.
– En principe, une combinaison de trois substances antirétrovirales est toujours conseillée – lors d'une grossesse, on prescrit généralement une combinaison de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) et d'un inhibiteur de la protéase (PI).
– Si le traitement débute en cours de grossesse, il est conseillé de prescrire de la zidovudine dans le cadre du traitement antirétroviral.
– Le moment optimal pour débuter le traitement dépend de la charge virale, du nombre de cellules CD4 dans le sang et de l'objectif thérapeutique (< 50 copies ARN/ml sang au début de la 36e semaine de grossesse). Ce moment ne devrait pas être compté trop juste afin d'éviter les éventuels problèmes liés au traitement antirétroviral choisi (p. ex. la patiente ne le supporte pas) ou un risque accru d'accouchement prématuré (ce risque existe plus particulièrement pour les femmes qui sont depuis longtemps déjà sous ART, scénario C). Pour les patientes non encore traitées, le tableau 1 indique le meilleur moment pour débuter le traitement, compte tenu de la charge virale dans le sang (mode de calcul, voir Rizzardi et al, AIDS 2000, 14: 2257-63). Il est conseillé ne pas commencer la thérapie avant la 14e semaine de grossesse.

Scénario C: Une femme sous traitement antirétroviral se retrouve enceinte.
– Il est conseillé de poursuivre le traitement sans interruption (même pendant le premier trimestre de la grossesse).
– La modification de la combinaison des médicaments est parfois nécessaire ou, pour le moins, souhaitable. C'est le cas notamment des nouveaux médicaments dont les effets sont encore peu connus et ceux pour lesquels des études recommandent la prudence en cas de grossesse:
  – efavirenz (Stocrin®): *à dosage équivalent, tératogénicité chez des primates*
  – ne doit en aucun cas être administré au premier trimestre; plus tard, uniquement si aucune autre option n'est envisageable;
  – combinaison de stavudine (d4T, Zerit®) et de didanosine (ddI, Videx® EC): *risque relatif élevé de toxicité mitochondriale*
  – à éviter si possible pendant toute la grossesse.

Scénario D) Le diagnostic VIH de la mère est posé peu avant ou pendant l'accouchement (cas particulier du scénario B)
– Si une femme qui n'a pas été suivie pendant sa grossesse se présente pour accoucher, il faut impérativement lui conseiller de passer un test de dépistage du sida. Le test devrait être effectué immédiatement, si nécessaire au moyen d'une analyse dite rapide.
– Il est conseillé d'administrer un traitement antirétroviral selon le scénario B sans délai.
– Dans la mesure du possible, l'accouchement, par césarienne élective, devrait être planifié à partir de la 38e semaine. Si le travail a déjà commencé (contractions régulières et efficaces, rupture de la poche des eaux), il y a lieu d'intervenir le plus rapidement possible (le cas échéant, par césarienne).
– Il est conseillé d'administrer de la zidovudine (Retrovir® AZT®) selon le protocole PACTG-076 pendant l'accouchement. L'administration, en complément, d'une dose unique de névirapine (Viramune®) à la mère peut être envisagée, en sachant que cela peut entraîner chez elle un phénomène de résistance (voir ci-après).

ACCOUCHEMENT

Les femmes enceintes doivent savoir que le risque d'une transmission verticale du virus de la mère à l'enfant est minime lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies ARN/ml sang. Dans des conditions optimales, un accouchement par voie basse serait, par conséquent, à nouveau envisageable.
Il est proposé:
– de pratiquer une césarienne élective lorsque la charge virale (prise de sang dans la 36e semaine de grossesse) n'est pas connue, qu'elle dépasse 50 copies ARN/ml sang ou lorsque l'une des conditions énoncées ci-dessous n'est pas remplie pour un accouchement par voie basse. Dans la mesure du possible, l'intervention doit être envisagée à partir de la 38e semaine de grossesse. Si, pour des motifs obstétriques, la césarienne doit être pratiquée sans délai, il faut prendre dûment

Tableau 1
Moment optimal pour débuter le traitement d'après la charge virale

Valeur de base ARN-VIH $\log_{10}$ K/ml	copies/ml	Durée jusqu'à < 50 copies/ml (sem.)	**Semaine de grossesse (début)**
<3,0	**<1000**	4	**30+0**
3,0–3,5	**1 000– 3 000**	6	**28+0**
3,5–4,0	**3 000– 10 000**	10	**24+0**
4,0–4,5	**10 000– 30 000**	16	**18+0**
4,5–5,0	**30 000–100 000**	20	**14+0**
> 5,0	**>100 000**	24	**13+0**

en compte les risques pour l'enfant (prématurité);
– de systématiquement considérer une césarienne pour les femmes présentant simultanément une hépatite C active;
– de laisser l'accouchement se dérouler naturellement lorsque la charge virale est indétectable plusieurs fois de suite (> 50 copies ARN/ml sang; y compris lors du test effectué à la 36e semaine de grossesse), lorsque la femme le souhaite, si aucune complication n'est à prévoir, enfin, quand il n'y a aucune contre-indication d'ordre obstétrique. Lors d'un accouchement par voie basse, la poche des eaux devrait rester intacte le plus longtemps possible et il faudrait s'abstenir de pratiquer des interventions internes et des examens microsanguins intranatals.

TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL COMPLÉMENTAIRE PENDANT L'ACCOUCHEMENT (ZIDOVUDINE, NÉVIRAPINE EN I.V.)

Les recommandations suivantes valent pour l'administration d'un traitement complémentaire à la femme pendant l'accouchement:
– En cas de césarienne élective et de réplication du virus totalement inhibée (< 50 copies ARN-VIH/ml sang), il n'est *pas nécessaire* d'administrer de traitement antirétroviral complémentaire pendant l'accouchement. Néanmoins, il convient de s'assurer que le traitement antirétroviral habituel est administré comme à l'accoutumée.
– Le risque de complications inattendues ne pouvant jamais être exclu lors d'un accouchement spontané, il est conseillé de continuer à administrer de la zidovudine (Retrovir® AZT®) par voie intraveineuse selon le protocole PACTG-076 lors d'un accouchement par voie basse. Cette recommandation vaut également pour les situations d'urgence (scénario D).
– Si la réplication du virus n'est pas totalement inhibée (> 50 copies ARN-VIH/ml sang), il faut prendre en compte, d'une part, les données personnelles (combinaison antirétrovirale pendant la grossesse, résistance), d'autre part, le risque d'une transmission verticale du virus à l'enfant. Il incombe au groupe de spécialistes concernés d'élaborer une recommandation individuelle avant l'accouchement.
– La plus grande prudence s'impose lorsque l'on envisage d'administrer à la femme une dose unique de névirapine (Viramune) en raison du risque de résistance. L'utilisation de névirapine peut être envisagée en fin de grossesse, lorsque la charge virale est faible mais néanmoins détectable – l'apparition d'une résistance est moins probable lorsque la virémie est faible. Si la séropositivité VIH de la mère n'est diagnostiquée qu'au moment de l'accouchement ou juste avant et si l'équipe médicale décide d'administrer une dose unique de névirapine à la mère et à l'enfant, la mère devra recevoir du Combivir pendant sept jours. La même remarque vaut pour l'enfant dès lors qu'il existe plusieurs facteurs de risques (p. ex. genre d'accouchement, charge virale de la mère, prématurité, etc.). Dans ces cas, il est toujours préférable d'administrer une PEP (prophylaxie post-exposition) combinée plutôt qu'une monosubstance afin de ne pas porter préjudice à un éventuel traitement ultérieur de l'enfant en cas de transmission verticale du virus.

SUIVI DE LA MÈRE APRÈS L'ACCOUCHEMENT

– La morbidité post-natale peut être plus élevée chez les femmes porteuses du virus VIH que chez les autres femmes. Ces femmes peuvent notamment présenter des anémies après l'accouchement, des endométrites et des problèmes de cicatrisation.

TRAITEMENT DU NOUVEAU-NÉ

– Le traitement du nouveau-né (au sens d'une prophylaxie post-exposition = PEP) est encore systématiquement recommandé, même si la charge virale à la naissance (36e semaine de grossesse) est inférieure à 50 copies ARN-VIH/ml sang.
– Le traitement peut être abandonné après quatre semaines (par analogie à ce qui est pratiqué pour la prévention d'autres maladies).
– Le traitement devrait être commencé dès que possible après l'accouchement.
– Le choix du (des) médicament(s) antirétroviraux dépend de l'anamnèse thérapeutique de la mère ainsi que des risques existants. La décision devrait être prise par l'équipe de médecins avant la naissance. Peuvent être envisagés: la zidovudine (Retrovir® AZT®) ± la lamivudine (3TC®), deux autres NRTI, une autre dose unique de névirapine (Viramune®) ou la combinaison de deux NRTI et d'un PI.
– Lorsqu'il existe plusieurs risques de transmission du virus (charge virale détectable chez la mère, accouchement par voie basse), une prophylaxie post-exposition de quatre semaines au moyen d'une combinaison de trois substances antirétrovirales (généralement deux NRTI et un PI) est conseillée pour l'enfant.

ALLAITEMENT

Il est déconseillé d'allaiter, même si la probabilité de transmettre le virus semble faible lorsque la charge virale de la mère est indétectable (< 50 copies ARN/ml sang). L'administration d'un traitement antirétroviral combiné à la mère pendant la grossesse présente un risque de toxicité mitochondriale pour l'enfant et l'allaitement prolonge d'autant cette exposition. Par ailleurs, une augmentation de la virémie maternelle à la suite d'une interruption soudaine ou d'une défaillance du traitement présenterait, pour l'enfant, un risque important de contamination. De nombreuses substances antirétrovirales appartiennent à la catégorie FDA C, des produits contre-indiqués en cas d'allaitement. Enfin, rien ne permet encore d'affirmer avec certitude que l'allaitement est sans danger pour l'enfant (toxicité, contamination), même lorsqu'il n'y a plus d'ARN-VIH dans le sang.

RECENSEMENT SYSTÉMATIQUE DES EXPÉRIENCES CLINIQUES

La CCT préconise de recenser systématiquement les mères porteuses du virus VIH et leurs enfants dans l'Etude suisse de cohorte VIH (SHCS) ou Mother+Child HIV Cohort Study (MoCHiV). Il est donc recommandé de se mettre en rapport avec l'un des centres de traitement SHCS.

ANNEXE: DOSAGE PÉRINATAL DES PRINCIPALES SUBSTANCES RÉTROVIRALES

– Mère

- Administration i. v. de zidovudine (Retrovir) au moment de l'accouchement
  2 mg/kg de masse corporelle (MC) au début du travail, puis 1 mg/kg de MC/h jusqu'à la coupure du cordon ombilical
- Névirapine (Viramune) (comprimés de 200 mg)
  Dose unique de 200 mg, par voie orale, au début du travail (évent. en complément, Combivir 2 × 1 compr./p. j. pendant une semaine)

– Nouveau-né

- Prophylaxie post-exposition (Attention: en monothérapie, uniquement la zidovudine selon PACTG-076 – autres substances seulement en combinaison avec ZDV ou dans le cadre d'une trithérapie (voir texte)
  - zidovudine (Retrovir) (suspension 10 mg/ml)
    2 mg/kg de MC toutes les 6 heures (pendant 4 semaines après la naissance), p.o. (sous forme i.v.: 1,5 mg/kg de MC toutes les 6 heures)
    (Prématurés <34 semaines de gestation 1,5 mg/kg de MC i.v. ou 2 mg/kg de MC p.o. toutes les 12 heures pendant 2 semaines si l'âge gestationnel 28 semaines, ou pendant 4 semaines si l'âge gestationnel <28 semaines, puis dosage identique toutes les 8 heures)
  - lamivudine (3TC) (suspension 10 mg/ml)
    2 × p.j. 4 mg/kg de MC
  - névirapine (Viramune) (suspension 10 mg/ml)
    Dose unique de 2 mg/kg par voie orale (au plus tard 72 h après la naissance) ■

Office fédéral de la santé publique
Commission clinique et thérapie VIH/sida