

# Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant

## 1. CONTEXTE ET OBJECTIF

Grâce aux différentes mesures de prévention, le taux de transmission mère-enfant (TME) du VIH est actuellement proche de zéro. Cette réduction du risque de la TME représente l'un des plus grands succès de la lutte contre cette épidémie [1]. Les principales mesures de prévention de la TME du VIH sont les suivantes: a. la thérapie antirétrovirale combinée (TARc) permettant de supprimer complètement la charge virale plasmatique (CvP) des femmes enceintes, b. la césarienne électorale avant rupture de membranes (césarienne primaire [CP]), c. la prophylaxie postexpositionnelle néonatale (PPE néonatale) par zidovudine (AZT) et névirapine (NVP) et, dans les pays industrialisés, d. la recommandation de ne pas allaiter.

Les nouvelles TARc permettent de supprimer complètement la réplication du VIH chez la plupart des individus infectés. En effet, il est clairement démontré qu'il y a une interruption de l'évolution moléculaire du VIH chez l'hôte traité [2]. Au sein de l'Étude suisse de cohorte VIH (SHCS), on constate une suppression complète de la charge virale plasmatique chez 96 % des personnes sous traitement [3], y compris chez les femmes enceintes séropositives [4]. Ces résultats sont confirmés pour la période 2012 à 2016: sur 229 grossesses enregistrées dans la SHCS, 95,9 % des femmes présentaient une CPv du VIH indétectable avant l'accouchement (données internes).

Puisque toute intervention comporte un risque, il est crucial de réévaluer la nécessité des césariennes, des PPE néonatales et de l'absence d'allaitement, dans la mesure où il est possible de supprimer la charge virale plasmatique du VIH du-

rant la grossesse, l'accouchement et la lactation. L'objectif principal est de protéger la mère et l'enfant, tout en leur procurant une qualité de vie optimale.

Le présent guide entend permettre aux médecins cliniciens suisses de proposer un traitement optimal aux femmes séropositives et à leur enfant; il met l'accent sur la prévention de la TME du VIH, et vise à éviter tout préjudice inutile. La première partie présente les grandes lignes des recommandations. Des informations complémentaires, en particulier concernant les antirétroviraux pendant la grossesse et péripartum, sont disponibles dans le supplément.

## 2. MÉTHODOLOGIE

### 2.1 Procédure

La Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) [5] a constitué un groupe de travail ad hoc, composé de dix experts du groupe MoCHIV (Mother and Child HIV Cohort Study), chargé de réévaluer les recommandations de 2009. Ce groupe comprend deux obstétriciens, cinq pédiatres et trois spécialistes du VIH chez les adultes. Les experts ont commencé par examiner *quatre directives internationales* [6–9], puis défini une *liste de thèmes prioritaires* et analysé les *principales publications* citées dans PubMed.

Les termes de recherche suivants, filtrés par *date de publication depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2009*, *Core clinical journals*, ont été utilisés: 1. «Mother to child transmission» HIV et 2. «HIV vertical transmission», avec comme filtre additionnel *Infant: birth–23 months*. De plus, une recherche PICO dans PubMed, avec comme critères *Population*: pregnancy HIV, *Intervention*: prevention, et *Comparaison et Outcome*: vide, a permis

d'identifier un certain nombre de publications supplémentaires [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/nlmd/pico/piconew.php>] (en anglais).

Nous avons défini quatre thèmes prioritaires: traitements administrés pendant la grossesse, mode d'accouchement, PPE néonatale et allaitement. Chacun de ces sujets a été traité par deux ou trois membres du groupe de travail, qui ont examiné la littérature pertinente et présenté leurs conclusions au reste du groupe. Dans un deuxième temps, l'ensemble du groupe de travail a émis un avis unanime sur chaque thème après en avoir débattu lors d'une séance et de trois conférences téléphoniques. En outre, il a consulté, par courriel et de vive voix, le groupe de travail 1 «Clinique et thérapie du VIH et des MST» de la CFSS ainsi que des experts internationaux. Finalement, les nouvelles recommandations ont été approuvées par l'ensemble des membres de la CFSS.

### 2.2 *Equipoise* et autonomie du patient

Toute intervention clinique doit s'appuyer sur une analyse du rapport risque-bénéfice. Lorsque des résultats évidents sont publiés, il est possible de différencier clairement les bénéfices des risques. Toutefois, si les résultats deviennent moins nets ou si le risque clinique potentiel et le bénéfice d'une intervention tendent vers zéro, cette analyse se révèle extrêmement difficile, voire impossible. Dans de tels cas, on parle habituellement d'*equipoise* [10]. Ce terme, issu de la littérature scientifique anglosaxonne, peut être défini comme situation d'équilibre ou d'indifférence entre bénéfice et risque. Nous avons été confrontés à cette situation concernant l'allaitement.

La prise en compte de l'autonomie du patient lors des décisions médicales constitue un grand progrès de la pratique clinique moderne. Ce concept d'autonomie se fonde sur des principes éthiques. Il est entré dans les mœurs récemment, comme décrit par S. Hurst [11]. Concernant la pratique de la césarienne primaire chez les femmes enceintes séropositives, il a récemment été proposé ne pas considérer uniquement les facteurs de risque et de bénéfice individuels dans la prise de décision, mais aussi l'autonomie des femmes [12].

### 3. LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS EN BREF

#### 3.1 Scénario optimal de prévention de la TME du VIH

Si l'infection de la mère est connue<sup>1</sup>, le risque de TME est faible pour la majorité des femmes enceintes séropositives en Suisse. Les recommandations d'intervention présentées ici font la distinction entre, d'une part, un « scénario optimal », défini comme suit :

- Suivi régulier du traitement pendant la grossesse (par ex., tous les 2–3 mois) par un médecin expérimenté dans la prise en charge du VIH ;
- Charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml, dans l'idéal tout au long de la grossesse, mais au moins lors des deux dernières analyses précédant l'accouchement (intervalle minimum de 4 semaines et dernière analyse après la 36<sup>e</sup> semaine de grossesse) ;

et, d'autre part, un « scénario suboptimal » comportant un risque élevé de TME du VIH, où toutes les mesures de prévention permettant de réduire cette TME devraient être prises. Il est vivement recommandé d'associer les médecins (obstétrique, pédiatrie et maladies infectieuses) expérimentés dans le domaine du VIH péripartum aux décisions concernant les mesures de prévention.

<sup>1</sup> En Suisse, le test de dépistage du VIH est fortement recommandé et considéré comme la norme depuis 2003 pour toutes les femmes enceintes. Il est pratiqué lors de la première consultation d'obstétrique et à chaque grossesse [Bulletin-OFSP, 24.2.2003].

#### 3.2 Recommandations spécifiques concernant la prévention de la TME du VIH

Tableau 1 :

**Recommandations suisses 2019 de prévention de la TME du VIH. Les modifications par rapport à 2009 sont surlignées (en jaune), les modifications majeures sont en caractères gras.**

Mesures de prévention	Scénario optimal	Scénario suboptimal
1. TARc pendant la grossesse	Principale mesure de prévention, très vivement recommandée pour toutes les patientes séropositives <sup>1</sup>	
2. Mode d'accouchement	Par voie basse, s'il n'y aucune contre-indication d'ordre obstétrical <sup>2</sup>	Par césarienne, si possible avant la RM (= CP) <sup>3</sup>
3. PPE néonatale	<b>Aucune</b>	TARc néonatale <sup>4</sup>
4. Allaitement	<b>Décision concertée</b> <sup>5</sup>	Contre-indiqué

CPv = charge virale plasmatique maternelle, TARc = thérapie antirétrovirale combinée, PPE néonatale = prophylaxie néonatale postexpositionnelle, CP = césarienne primaire, RM = rupture des membranes

<sup>1</sup> Posologie TARc standard, de préférence avec des substances ayant fait leurs preuves chez les femmes enceintes.

<sup>2</sup> La co-infection à l'hépatite C n'est PLUS une contre-indication.

<sup>3</sup> Envisager l'AZT par intraveineuse si la CPv maternelle est supérieure à 1000 copies/ml et si la TARc néonatale n'est pas disponible (cf. 5.3.4).

<sup>4</sup> Trithérapie administrée quotidiennement, pour le dosage, cf. 4.3.2.

<sup>5</sup> Cf. tableaux 2 et 3 pour accompagner la prise de décision et déterminer le suivi.

### 4. LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS EN DÉTAIL

Le premier objectif du traitement est de garantir que toutes les femmes enceintes séropositives suisses puissent bénéficier d'un « scénario optimal » (cf. 3.1). Seules les différences avec la prise en charge habituelle des femmes enceintes séronégatives ou des enfants non exposés au VIH sont mentionnées ci-après.

#### 4.1 Thérapie antirétrovirale pendant la grossesse

La TARc est recommandée pour tous les patients séropositifs, et notamment les femmes enceintes et le mère après la grossesse. Ce traitement vise à réduire les atteintes, qu'elles soient directement liées au VIH ou non, la mortalité, toutes causes confondues, et la transmission du VIH [13,14]. Afin que la qualité des soins ainsi que l'adéquation du traitement soient garanties, l'initiation de la TARc et son suivi devraient être faits par un médecin expérimenté dans le domaine du VIH [15]. La TARc est la principale mesure de mise en œuvre du « scénario optimal » (cf. 3.1). Toute analyse

de la CPv supérieure à 50 copies ARN-VIH/ml devrait être suivie d'une seconde analyse dans les quatre semaines afin de confirmer la suppression virale et d'exclure un échec du traitement. Les données manquent pour recommander un schéma TARc idéal pendant la grossesse. Le tableau 4 figurant en annexe présente les substances antirétrovirales approuvées pour un traitement pendant la grossesse et citées dans quatre directives internationales [6,7,16,17]. Les spécificités liées à l'administration d'une TARc pendant la grossesse ont récemment été réexaminées [18]. À l'exception du darunavir (pour lequel on doit considérer l'administration de deux doses journalières), la posologie recommandée est la même pour les femmes enceintes que pour les autres adultes. Le suivi thérapeutique des taux médicamenteux se fait donc uniquement au cas par cas.

L'Antirétroviral Pregnancy Registry (APR) a identifié un risque de malformations congénitales associé à certaines substances [19]. Il convient d'en tenir compte, notamment pour les TARc ad-

ministrées pendant le premier trimestre. L'annexe (cf. tableau 4) contient un aperçu détaillé des risques de malformations congénitales et de naissance prématurée associés aux thérapies anti-rétrovirales.

L'analyse d'une étude en cours a récemment révélé fortuitement une augmentation du risque de malformation du tube neural chez les nouveau-nés exposés au dolutegravir (DTG) au moment de la conception et au cours du premier trimestre. Sur la base de ces résultats, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) [20] et d'autres organismes recommandent de suspendre l'utilisation du DTG tant que la question n'est pas résolue. Fait intéressant, les derniers résultats de la même étude n'indiquent pas d'augmentation du risque par rapport à la TARc contenant de l'efavirenz [21]. Toutefois, en attendant les conclusions de l'actuel examen par l'EMA, le DTG devrait être prescrit aux femmes en âge de procréer uniquement si l'éventualité d'une grossesse a été écartée et que celles-ci utilisent une contraception efficace. Puisque la malformation du tube neural survient au cours des quatre premières semaines de gestation, le traitement de DTG pendant les deuxième et troisième trimestres ne pose probablement aucun risque.

Si l'infection au VIH n'est diagnostiquée qu'au cours du troisième trimestre de grossesse, il faut débiter une TARc sans attendre les résultats du test de résistance, en utilisant une combinaison garantissant une réduction rapide de la virémie et en tenant compte de la possibilité de résistances préexistantes. Dans ce cas de figure, il est recommandé de mesurer la charge virale plasmatique toutes les deux semaines afin de planifier au mieux l'accouchement.

L'utilisation des antirétroviraux (ARV) dans les divers scénarios cliniques est abordée en annexe (cf. point 5.3).

## 4.2 Mode d'accouchement

### 4.2.1 Scénario optimal

Conformément aux recommandations de 2009 et en l'absence de contre-indication obstétricale, l'accouchement par voie basse est recommandé pour les naissances à terme et prématurées.

Chez les femmes pour lesquelles un accouchement par voie basse a été recommandé et dont le travail a commencé, les soins obstétricaux seront les mêmes que chez la population non infectée. Il n'y a aucune évidence que l'accouchement par voie basse instrumenté (ventouse ou forceps) augmente le risque de transmission [22]. Comme pour la population séronégative, l'obstétricien utilisera la technique qui lui semble la plus appropriée. La perfusion d'AZT péripartum n'est plus recommandée pour les femmes dont la charge virale est indétectable.

### 4.2.2 Scénario suboptimal

Il est recommandé de procéder à une césarienne primaire entre 38 et 39 semaines d'aménorrhée. Cette planification reflète l'importance d'éviter la rupture des membranes (RM) avant l'accouchement. En effet, pour les enfants nés à terme, si la mère a une charge virale plasmatique supérieure à 1000 copies/ml, une RM augmente les risques de TME. Il en est de même pour les enfants prématurés, probablement même lorsque cette charge virale est inférieure à 1000 copies/ml. En cas de rupture spontanée des membranes avant le travail pour les grossesses à terme, l'accouchement devra être réalisé au plus vite. Pour les ruptures de membranes avant terme (<37<sup>e</sup> semaine de gestation), la prise en charge devra être discutée de façon interdisciplinaire. L'administration de stéroïdes, le mode et le moment de l'accouchement devront être planifiés selon les standards de soins en prenant en compte les risques associés à une naissance prématurée et l'augmentation du risque de TME du VIH. On veillera également à optimiser si possible le traitement de la mère jusqu'à l'accouchement (cf. 5.3.3 et 5.3.4 en annexe).

### 4.2.3 Co-infection à l'hépatite C

En l'absence d'indication obstétricale et selon la littérature, il n'y a pas de bénéfice à pratiquer une césarienne primaire dans le cas d'une co-infection au VIH et à l'hépatite C [6].

### 4.2.4 Scénario optimal

La PPE néonatale n'est plus administrée en Suisse depuis 2016 (OFSP-Bulletin, 25.1.2016) dans les conditions mentionnées au point 3.1 (scénario optimal). Par conséquent, dans le scénario optimal, la PPE néonatale avec AZT ou NVP n'est recommandée ni pour les enfants nés à terme ni pour les prématurés. Les recommandations suisses diffèrent sur ce point des directives des autres pays, qui conseillent d'administrer de l'ATZ durant deux à six semaines, en fonction du pays. La Suisse a renoncé à la PPE néonatale pour les raisons suivantes :

1. Il n'existe aucun essai randomisé contrôlé appuyant l'utilisation de la PPE néonatale avec AZT comme mesure isolée de prévention dans les critères de scénario optimal.
2. La PPE avec AZT date du milieu des années 1990 (PACTG-076) [23]. Depuis lors, les TARc ont fait des progrès considérables en termes d'efficacité et de tolérance, pour les femmes enceintes comme pour les nouveau-nés. Par exemple, la prophylaxie combinée avec de l'AZT ainsi que trois doses de névirapine s'est révélée deux fois plus efficace que la PPE néonatale avec AZT, recommandée actuellement, pour diminuer le risque de TME du VIH chez les femmes enceintes non traitées et les enfants non allaités (PACTG-1043) [24]. Cependant, si l'on suppose qu'il existe un risque de TME du VIH, pourquoi ne pas administrer le traitement le plus efficace ? De même, un traitement plus court, prévoyant trois jours d'AZT administré aux nouveau-nés de femmes traitées par monothérapie d'AZT à partir de la 28<sup>e</sup> semaine de gestation, ne semble pas être moins efficace pour prévenir la TME du VIH que six semaines de PPE

néonatale avec AZT (PHPT-1) [25]. Toutefois, s'il y a bien un risque de transmission, un traitement de trois jours remplit-il vraiment les objectifs ? L'inefficacité du traitement a été confirmée par la même étude dans le cas suivant : trois jours d'AZT sont insuffisants lorsque la mère a suivi une monothérapie d'AZT avant la naissance pendant une plus courte durée (à partir de la 35<sup>e</sup> semaine de gestation seulement). Enfin, le suivi de cette même étude (PHPT-2) met en évidence le peu d'effet de la thérapie néonatale par rapport à la thérapie maternelle. L'effet additionnel d'une dose unique de névirapine (NVP) pour la mère et l'enfant a été comparée à un placebo. Le traitement par AZT a été administré aux femmes enceintes (au cours du troisième trimestre) et aux enfants (une semaine). Alors que chez les mères, la NVP en dose unique a montré une réduction claire de la transmission verticale, elle n'a pas démontré d'efficacité chez les enfants.

3. Toutes les études montrent une toxicité mesurable de la PPE avec AZT, principalement une neutropénie et une anémie (par ex., PACTG-1043 [24], annexes 3 et 4). Si ce traitement n'a pas d'effet préventif clair, il devrait donc être évité.

4. Dans les cas suivants, on a renoncé aux mesures de prévention, y compris à la prophylaxie postexposition (PPE), car on a considéré que le risque de transmission en cas de charge virale plasmatique indétectable était négligeable : a. césarienne primaire chez les mères séropositives ; b. PPE après une blessure causée par une seringue contaminée par une source séropositive ; c. rapport sexuel protégé avec préservatif avec une personne séropositive ; et d. PPE après un rapport sexuel non protégé avec une personne séropositive. La césarienne primaire réduit de moitié la TME du VIH ; cette mesure est donc nettement plus efficace que la PPE néonatale avec AZT [26], mais elle a déjà été abandonnée il y a quelques années pour les fe-

mes avec une virémie indétectable. Plusieurs États, dont la Suisse et l'Union européenne (2016), ont également renoncé à inclure dans leurs directives toutes les autres mesures de prévention. De nombreux pays et organisations suivent à présent le principe selon lequel « *indétectable égale intransmissible* (I = I) ».

#### 4.2.5 Scénario suboptimal

La TARc est recommandée autant pour les enfants nés à terme que les prématurés. Malheureusement, il y a très peu d'options thérapeutiques disponibles pour les nourrissons. Il s'agit d'un argument supplémentaire pour intensifier le traitement de la mère pendant la grossesse afin d'atteindre le scénario optimal et d'éviter cette situation (cf. 5.3.4). En première ligne, il est recommandé d'administrer **pendant la première semaine** une TARc composée de zidovudine (AZT) 2 × 4 mg/kg (2 × 2 mg/kg chez les prématurés < 34 semaines de gestation) combiné à la lamivudine (3TC) 2 × 2 mg/kg et à la névirapine (NVP) 2 × 4 mg/kg (aucune recommandation de posologie n'existe pour les nouveau-nés < 34 semaines de gestation). La posologie du NVP s'appuie sur les directives américaines actuelles [9] avec, cependant, un dosage initial intermédiaire pendant la première semaine de vie, comme recommandé pour les prématurés. Le raltegravir (RGV) 1 × 1,5 mg/kg peut aussi être utilisé comme alternative (par ex., en cas de résistance maternelle au NVP ou d'infection au VIH-2). Concernant la posologie des antirétroviraux après la première semaine de vie et la durée de la TARc néonatale, il convient de contacter l'infectiologue pédiatre référent de l'hôpital.

### 4.3 Allaitement par les mères séropositives

#### 4.3.1 Scénario optimal

Dans la littérature, nous n'avons trouvé aucun cas de TME du VIH par l'allaitement chez les femmes qui remplissaient les critères du scénario optimal. Cela ne

prouve pas l'absence de risque. Toutefois, s'il existe, ce risque doit être très faible. Cette hypothèse est confirmée par les dernières données de l'étude PROMISE [27], montrant une TME du VIH de 0,3 % à 6 mois (intervalle de confiance [IC] 95 % 0,1–0,6), de 0,5 % à 9 mois (IC 95 % 0,2–0,8), de 0,6 % à 12 mois (IC 95 % 0,4–1,1) et de 0,9 % à 24 mois (IC 95 % 0,6–1,5) chez 2416 nourrissons allaités dont les mères recevaient un traitement antirétroviral. Les données sur les charges virales maternelles durant la période d'allaitement ne sont pas encore disponibles. Par ailleurs, une étude tanzanienne récente n'a pas identifié un seul cas de TME du VIH chez les 214 mères suivant un traitement et ayant une CPv supprimée [28].

Comme l'allaitement est bénéfique à la santé de la mère et de l'enfant et est largement recommandé pendant les six premiers mois de vie (cf. chapitre 1), il est difficile de mettre en balance le risque additionnel et les avantages potentiels de l'allaitement dans le « scénario optimal ». La plupart des risques sont suspectés sur une base théorique, et le bénéfice apporté par l'allaitement doit être jugé au cas par cas. Par conséquent, le groupe ad hoc s'est trouvé face à une situation d'*équi-poise*, selon les éléments mentionnées au point 2.2 [10]. Toute recommandation de prendre des mesures de prévention se fondera donc sur un processus préalable de décision partagée.

Ce processus nécessite d'informer les femmes enceintes séropositives de manière exhaustive et objective, afin de leur permettre de comprendre les risques et les avantages de chaque option. Le soignant doit fournir toutes les informations nécessaires au processus de décision, de manière impartiale, et comprendre et respecter les choix ainsi que l'autonomie des patientes. Idéalement, une fois que la femme a été informée et que tous les risques et bénéfices potentiels ont été examinés, la patiente et l'équipe médicale s'en-

Tableau 2 :

**L'allaitement chez les mères séropositives remplissant les critères du « scénario optimal avec souhait d'allaiter »****Arguments pour et contre****1) Liste des RISQUES potentiels associés à l'allaitement**

- La transmission du VIH à l'enfant (TME) ne peut être exclue.
  - i) Un taux de transmission par allaitement de l'ordre de 0,3–0,9 % (de 6 à 24 mois d'allaitement, étude PROMISE) a été observé chez les femmes sous thérapie antirétrovirale combinée (TARc) effective au cours de la grossesse et de la période d'allaitement. Toutefois, les données relatives à la charge virale (CPv) pendant la période d'allaitement de cette étude ne sont pas encore disponibles.
  - ii) Aucune étude formelle n'a examiné le risque de TME chez les mères qui ont une CPv du VIH indétectable et sont sous TARc.
  - iii) Même si nous n'avons pas identifié de cas de TME du VIH dans le « scénario optimal », nous ne pouvons exclure qu'il y ait eu ou qu'il y aura des cas de transmission, avec des conséquences à long terme pour l'enfant.
- 
- La période postpartum est une période délicate pour les mères (sommeil irrégulier, augmentation du risque de troubles de l'humeur etc.) et comporte un risque de diminution de l'adhérence thérapeutique et, par conséquent, d'augmentation de la charge virale plasmatique. Il est donc particulièrement important de promouvoir l'adhérence au traitement durant cette période.
- 
- L'allaitement entraîne un allongement de la durée d'exposition de l'enfant aux substances antirétrovirales maternelles. Même si les concentrations sont faibles dans le lait maternel, le risque de toxicité ne peut être exclu.
- 
- Les épisodes de mastite pourraient augmenter le risque de transmission.
- 
- Une augmentation du risque de TME du VIH a été observée chez les mères séropositives sans traitement lorsque l'allaitement s'accompagnait de nourriture solide (= alimentation diversifiée). On ne dispose actuellement d'aucune donnée appuyant l'hypothèse d'un risque additionnel dans le « scénario optimal », mais elle ne peut être exclue. En Suisse, on recommande généralement un allaitement exclusif pendant les quatre premiers mois de vie.
- 
- La possibilité que le virus présent sous forme intracellulaire dans le lait maternel puisse représenter un risque additionnel n'est pas complètement clarifiée.

**2) Liste des AVANTAGES potentiels de l'allaitement**

- De nombreux pays européens, dont la Suisse, recommandent d'allaiter au cours des six mois suivant la naissance.
- 
- Les parents considèrent que l'allaitement est un moyen simple et gratuit de nourrir le bébé ET/OU qu'il est essentiel à son bon développement psychologique.
- 
- L'allaitement a des effets bénéfiques pour l'enfant (même s'il n'existe pas de preuve formelle pour les enfants de mères séropositives):
  - i) le microbiome humain se constitue naturellement, avec des effets potentiellement positifs sur la santé. Par ex., diminution du risque de développer des allergies, un surpoids ou du diabète;
  - ii) les composants anti-inflammatoires et anti-infectieux présents dans le lait maternel pourraient avoir un effet bénéfique sur la réponse et la tolérance immunitaires. Or, ceux-ci contribuent de manière significative à lutter contre le développement d'allergies ou de maladies infectieuses.
- 
- Les avantages de l'allaitement pour la mère sont les suivants :
  - i) meilleur rétablissement post-partum, notamment au niveau de l'involution utérine, et réduction de la dépression post-partum;
  - ii) diminution du risque de développer ultérieurement un cancer du sein et protection contre le diabète de type 2 grâce à l'amélioration de l'homéostasie du glucose.

tendent sur une décision commune. Ce processus doit précéder l'accouchement. Le *tableau 2* résume les arguments pour ou contre. Ces listes reprennent les points qui devront obligatoirement être abordés avec la mère. Elle n'est pas exhaustive. Elle sera

adaptée ou enrichie au fur et à mesure de l'émergence de nouvelles informations.

En résumé, l'allaitement ne sera pas activement recommandé en Suisse sans plus de données solides sur son inno-

cuité. Un récent article d'opinion compile les priorités de recherche pour les questions ouvertes [29]. Dans l'intervalle toutefois, si une femme séropositive insiste pour allaiter son enfant, il faut respecter son souhait et la soutenir si les conditions du scénario optimal

Tableau 3:

**Décision concertée pour les mères séropositives souhaitant vivement allaiter**

Guide du processus
<b>1) Conditions permettant de réduire à un minimum le risque de TME du VIH (« scénario optimal »)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La charge virale du VIH est indétectable (&lt; 50 copies ARN/ml) durant la grossesse;</li> <li>• La femme enceinte accepte un suivi régulier (par ex., tous les 2–3 mois, initialement en période post-partum tous les mois), garantissant la suppression de la charge virale tout au long de cette période;</li> <li>• Tous les soignants s'accordent sur une approche ouverte, non moralisatrice et objective en matière d'allaitement;</li> <li>• La femme est informée du fait que toute l'équipe soignante accepte sa décision et que cette dernière ne remettra pas en cause la qualité des soins relatifs au VIH.</li> </ul>
<b>2) Décision concertée</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le processus interdisciplinaire associe la patiente et les soignants (y compris spécialiste du VIH de l'adulte, pédiatre et obstétricien/gynécologue);</li> <li>• Ce processus commence aussi tôt que possible pendant la grossesse. Il est nécessaire de mener une (nouvelle) discussion avant l'accouchement.</li> <li>• Les arguments pour et contre l'allaitement sont abordés, y compris les questions ouvertes, et les limitations des connaissances médicales sont mentionnées (cf. tableau 2).</li> <li>• La décision finale est consignée dans le dossier de la patiente et distribuée à tous les soignants.</li> </ul>
<b>3) Suivi de la mère et de l'enfant</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si possible, il conviendra de prélever un échantillon de sang du cordon à la naissance pour déterminer la présence d'une infection intra-utérine du nouveau-né. Le risque de contamination par l'ARN viral maternel est négligeable dans le « scénario optimal ». Cependant, dans le cas improbable d'un résultat positif, l'examen devra être répété sur le sang périphérique du nouveau-né.</li> <li>• Les femmes décidant d'allaiter sont initialement suivies mensuellement (risque d'augmentation des problèmes de compliance en post-partum), puis tous les 2–3 mois jusqu'au sevrage.</li> <li>• Les femmes allaitantes doivent contacter leur gynécologue en cas de signes ou de symptômes de mastite. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement sera prise au cas par cas en fonction de la sévérité de la mastite, de la compliance de la mère à la TARc, du traitement antibiotique et de la décision de la mère, une fois celle-ci informée. Il en est de même pour un hématomène et un méléna chez l'enfant, puisque ceux-ci sont essentiellement dus à l'allaitement.</li> <li>• L'allaitement doit être interrompu si la charge virale du VIH est supérieure à 50 copies ARN/ml.</li> <li>• Tous les enfants exposés au VIH sont testés à 1 et 6 mois par PCR, et à 18–24 mois par sérologie, si possible par un pédiatre spécialiste des maladies infectieuses, jusqu'à ce qu'il soit confirmé que les anticorps maternels sont négatifs chez l'enfant. Le suivi des nourrissons allaités est similaire, à l'exception d'une ou deux visites de suivi supplémentaires (par ex., à 2 et/ou 4 mois) permettant de s'assurer que les critères du « scénario optimal » sont toujours remplis. De plus, il est recommandé de procéder à un test du VIH trois mois après le sevrage.</li> </ul>

sont remplies et qu'il s'agit d'une décision concertée entre le médecin et la mère/les parents. Un rapport contenant plus d'informations et présentant les arguments détaillés de la groupe de travail ad hoc en la matière est disponible [30]. Le tableau 3 résume le pro-

cessus, y compris le suivi de la mère et de l'enfant. La SHCS a lancé un projet de recherche (SHS817) portant sur l'applicabilité et les résultats de ces nouvelles recommandations.

#### 4.3.2 Scénario suboptimal

On dissuadera vivement les mères séropositives d'allaiter dans ce contexte.

## 5. ANNEXES

## 5.1 Tableau 4

Tableau 4:

## Vue d'ensemble des antirétroviraux disponibles pour un traitement au cours de la grossesse

Substances antirétrovirales – catégorie officielle de la FDA « grossesse »	APR, juillet 2017 – catégorie – malformations congénitales (MC) enregistrées/nais-sances vivantes – prévalence de MC (IC 95 % )	Autres directives: Recommandations européennes (EACS) version 9.0 – octobre 2017 Recommandations britanniques (BHIVA), version 2018 Recommandations américaines (NIH), novembre 2017 OMS 2016	Recommandations suisses pour TAR au cours de la grossesse	
			Poursuivre la TAR pendant la grossesse	Débuter la TAR pendant la grossesse
<b>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)</b>				
Abacavir (ABC) <sup>1</sup> – C	APR-1.5 30/1088 2,8 % (1,9 %, 3,9 %)	EACS: poursuivre ou débiter BHIVA: poursuivre ou débiter NIH: poursuivre ou débiter	oui <sup>1</sup>	oui <sup>1</sup>
Didanosine (ddl) – B	APR-2 20/427 4,7 % (2,9 %, 7,1 %)	EACS: la ddl n'est plus recommandée en traitement initial ou alternatif chez les personnes séropositives. La ddl combinée à la d4T est formellement contre-indiquée en cas de grossesse. BHIVA: plus recommandée en tant que thérapie antirétrovirale en général. Combinaison avec la d4T contre-indiquée en cas de grossesse. Risque d'augmentation du taux de malformations congénitales lors d'une exposition au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre. NIH: non recommandée	La ddl n'est plus recommandée en tant qu'antirétroviral de première intention ou alternatif.	
Emtricitabine (3TC) – B Lamivudine (FTC) – C	APR-1.5 Lamivudine: 149/4880 3,1 % (2,6 %, 3,6 %) Emtricitabine 60/2614 2,3 % (1,8 %, 3,0 %)	EACS: poursuivre ou débiter BHIVA: poursuivre ou débiter NIH: poursuivre ou débiter	oui	oui
Stavudine (d4T) – C	APR-2 21/811 2,6 % (1,6 %, 3,9 %)	EACS: la d4T n'est plus recommandée en tant que traitement de première intention ou alternatif chez les personnes séropositives. La d4T combinée à la ddl est formellement contre-indiquée en cas de grossesse. BHIVA: plus recommandée en tant que thérapie antirétrovirale en général. Combinaison avec la d4T contre-indiquée en cas de grossesse. NIH: non recommandée	La d4T n'est plus recommandée en tant qu'antirétroviral de première intention ou alternatif. L'utilisation de la stavudine est vivement déconseillée.	
Fumarate de tenofovir disoproxil (TDF) – B	APR-1.5 76/3342 2,3 % (1,8 %, 2,8 %)	EACS: poursuivre ou débiter BHIVA: poursuivre ou débiter NIH: poursuivre ou débiter	oui	oui
Tenofovir alafénamide (TAF) – B	Données insuffisantes	EACS: poursuivre, non recommandé en traitement initial BHIVA: données insuffisantes pour émettre une recommandation NIH: données insuffisantes pour émettre une recommandation	oui	non <sup>3</sup>
Zidovudine (AZT) – C	APR-1.5 134/4160 3,2 % (2,7 %, 3,8 %)	EACS: poursuivre ou débiter. Pourtant, l'AZT n'est plus recommandée en tant que traitement de première ligne ou alternatif chez les personnes séropositives. BHIVA: poursuivre ou débiter NIH: poursuivre ou débiter. Désavantage d'une administration en deux prises quotidiennes et augmentation du risque de toxicité hématologique.	L'AZT n'est plus recommandé en tant qu'antirétroviral de première ligne ou alternatif.	

Substances antirétrovirales – catégorie officielle de la FDA « grossesse »	APR, juillet 2017 – catégorie – malformations congénitales (MC) enregistrées/nais-sances vivantes – prévalence de MC (IC 95 %)	Autres directives : Recommandations européennes (EACS) version 9.0 – octobre 2017 Recommandations britanniques (BHIVA), version 2018 Recommandations américaines (NIH), novembre 2017 OMS 2016	Recommandations suisses pour TAR au cours de la grossesse	
			Poursuivre la TAR pendant la grossesse	Débuter la TAR pendant la grossesse
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b>				
Efavirenz (EFV) – D	APR-2, c 22/990 2,2 % (1,4 %, 3,4 %)	EACS: poursuivre. Est une alternative appropriée pour les femmes enceintes devant commencer un traitement. BHIVA: poursuivre ou débiter NIH: poursuivre. Pas de restriction d'utilisation pendant la grossesse, mais uniquement en agent alternatif pour débiter le traitement (pas d'augmentation des malformations congénitales dans les études d'observation).	oui	(oui) <sup>2</sup>
Etravirine (ETV) – B	Données insuffisantes	EACS: poursuivre ou débiter BHIVA: poursuivre ou débiter NIH: poursuivre. Non recommandée pour débiter le traitement	oui	non <sup>3</sup>
Névirapine (NVP) – B	APR-1.5 32/1135 2,8 % (1,9 %, 4,0 %)	EACS: poursuivre, mais ne pas débiter le traitement pendant la grossesse BHIVA: poursuivre ou débiter NIH: poursuivre. Non recommandée comme traitement initial du fait du plus grand potentiel de réactions indésirables	oui	non
Rilpivirin (RPV) – B	APR-2 3/263 1,1 % (0,2 %, 3,3 %)	EACS: poursuivre ou débiter BHIVA: poursuivre. Plutôt débiter avec d'autres options. NIH: poursuivre (contrôler la charge virale plus souvent). Encore peu de recul sur l'utilisation pendant la grossesse.	oui	non <sup>3</sup>
<b>Inhibiteurs de la protéase boosté par ritonavir (PI/r)<sup>4</sup></b>				
Atazanavir/r (ATV/r) – B	APR-1.5 27/1235 2,2 % (1,5 %, 3,2 %)	EACS: poursuivre ou débiter BHIVA: poursuivre ou débiter NIH: poursuivre ou débiter	oui	oui
Darunavir/r (DRV/r) – C	APR-2 9/425 2,1 % (1,0 %, 4,0 %)	EACS: poursuivre ou débiter BHIVA: poursuivre. Plutôt amorcer le traitement avec d'autres options. Un schéma en deux prises quotidienne doit être envisagé si le traitement commence pendant la grossesse, et est recommandé en cas de résistance connue. NIH: poursuivre ou débiter. Doses de 600 mg DRV + 100 mg RTV deux fois par jour recommandées pendant la grossesse.	oui	oui
Lopinavir/r (LPV/r) – C	APR-1.5 29/1290 2,3 % (1,5 %, 3,2 %)	EACS: poursuivre ou débiter. LPV uniquement en tant que composante d'un traitement alternatif pour débiter la TAR chez tous les patients. BHIVA: poursuivre ou débiter NIH: poursuivre ou débiter. Une prise journalière de LPV/r n'est pas recommandée chez les femmes enceintes.	oui	(oui) <sup>2</sup>
<b>Inhibiteurs du transfert de brin de l'intégrase (INI)</b>				
Dolutegravir (DTG) – B (?)	Données insuffisantes	Cf. 4.1	non	non

Substances antirétrovirales – catégorie officielle de la FDA « grossesse »	APR, juillet 2017 – catégorie – malformations congénitales (MC) enregistrées/nais-sances vivantes – prévalence de MC (IC 95% )	Autres directives: Recommandations européennes (EACS) version 9.0 – octobre 2017 Recommandations britanniques (BHIVA), version 2018 Recommandations américaines (NIH), novembre 2017 OMS 2016	Recommandations suisses pour TAR au cours de la grossesse	
			Poursuivre la TAR pendant la grossesse	Débuter la TAR pendant la grossesse
Elvitegravir/cobicistat (EVG/c) – B	Données insuffisantes	EACS: poursuivre ou débiter (contrôler plus souvent la charge virale; suivi thérapeutique des taux d'EVG [TDM, therapeutic drug monitoring]) BHIVA: poursuivre. Plutôt amorcer avec d'autres options NIH: poursuivre, mais l'exposition à l'EVG est fortement réduite durant la grossesse. Il est donc recommandé de faire un suivi thérapeutique des taux EVG et de contrôler rigoureusement la CPv lorsque l'EVG/c est utilisé. Débiter l'EVG/c pendant la grossesse n'est pas recommandé.	(oui)	non <sup>3</sup>
Raltégravir (RGV) – C	APR-2 8/2078 2,9% (1,3%, 6,0%)	EACS: poursuivre ou débiter BHIVA: poursuivre. Vivement recommandé de débiter le traitement chez les femmes se présentant tardivement (> 28 semaines) si a) charge virale inconnue, ou b) charge virale > 100000 c/mL (dans un traitement associant 3 ou 4 médicaments), ou c) si une femme non traitée se présente sur le point d'accoucher, à associer à une dose unique immédiate de 200 mg de NVP plus AZT/3TC plus AZT en intraveineuse pendant le travail. NIH: poursuivre ou débiter	oui	oui
<b>Inhibiteurs d'entrée</b>				
Enfuvirtide (T-20) – B	Données insuffisantes	EACS: non cité en tant que médicament de première intention ou alternatif pour les patients séropositifs. BHIVA: données insuffisantes pour émettre une recommandation. Le T-20 ne passe pas la barrière du placenta. Dans la population générale, le T-20 n'est utilisé qu'en cas de pharmacorésistance très élevée (échec des trois classes). NIH: non recommandé chez les femmes enceintes n'ayant jamais été traitées.	non <sup>5</sup>	non
Maraviroc (MVC) – B	Données insuffisantes	EACS: non cité en tant que médicament de première intention ou alternatif pour les patients séropositifs. BHIVA: données insuffisantes pour émettre une recommandation. Uniquement cité comme solution de remplacement dans la population générale. NIH: peu de cas rapportent une utilisation pendant la grossesse.	non <sup>5</sup>	non

Catégories de l'APR (Antiretroviral Pregnancy Registry)

APR-2 – registre APR: « Contrôle d'un nombre suffisant d'expositions pendant le premier trimestre pour détecter au moins un redoublement du risque global de malformations congénitales. Aucune augmentation de ce type n'a été détectée jusqu'à présent. »

APR-1.5 – registre APR: « Contrôle d'un nombre suffisant d'expositions pendant le premier trimestre pour détecter au moins une augmentation d'une fois et demie du risque de malformations congénitales et un doublement du risque de malformations congénitales dans les catégories les plus courantes: les systèmes cardiovasculaire et génito-urinaire. Aucune augmentation de ce type n'a été détectée jusqu'à présent. »

c – Il est recommandé de ne pas débiter le traitement pendant la grossesse. Toutefois, il peut être poursuivi s'il s'agit du deuxième ou troisième trimestre de grossesse. Remplacer par une autre substance s'il s'agit du premier trimestre de grossesse.

<sup>1</sup> Uniquement pour les patientes négatives au HLA-B\*5701 ! Contre-indication stricte d'utilisation sans test préalable du HLA-B\*5701 ou avec un allèle HLA-B\*5701 positif.

<sup>2</sup> EFV et LPV/r recommandés par l'EACS uniquement comme solution alternative pour débiter une TARc dans la population générale. Par conséquent, débiter pendant la grossesse seulement si aucune autre option.

<sup>3</sup> Pas de notification d'une augmentation des malformations congénitales, mais encore peu de données relatives à la grossesse. Il n'est donc pas recommandé de débiter le traitement avant de disposer de plus d'informations.

<sup>4</sup> Les IP suivants ne sont pas cités car presque plus utilisés ou retirés du marché: fosamprenavir, indinavir, saquinavir, tipranavir, nelfinavir.

<sup>5</sup> Si l'enfuvirtide ou le MVC ont été débutés comme thérapie de rattrapage chez la mère, le traitement ne sera pas modifié si on ne dispose pas d'autres médicaments efficaces.

Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) [19] : consigne le taux de malformations congénitales (MC) chez les enfants exposés à un antirétroviral spécifique au cours du premier trimestre par rapport au taux habituel, ainsi que l'exposition aux mêmes substances pour les deuxième et troisième trimestres uniquement. La notification démarre une fois atteint le seuil minimum de 200 expositions potentielles à une même substance antirétrovirale pendant le premier trimestre.

L'OMS recommande [7] d'administrer une combinaison à dose fixe de TDF + FTC/3TC + EFV à toutes les femmes enceintes et propose des solutions alternatives : AZT + 3TC + EFV/AZT + 3TC + NVP / TDF + 3TC (ou FTC) + NVP. Les options de deuxième ligne comprennent l'ATV/r ou le LPV/r. Les recommandations suisses s'alignent sur les directives de l'EACS : pas de combinaison spécifique préférentielle pour amorcer la TAR en cours de grossesse, mais éviter les combinaisons contre-indiquées, telles que ddl + d4T ou toute combinaison triple d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

## 5.2 Risque de malformations congénitales et de naissance prématurée associé aux médicaments antirétroviraux

Les connaissances sur les risques de l'exposition in utero à la TAR s'améliorent. L'Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) [19] est le principal registre des expositions anténatales à la TAR. Il consigne les données cumulées, pour la période du 1<sup>er</sup> janvier 1989 au 31 janvier 2018, de 18 660 naissances vivantes exposées aux antirétroviraux à tout moment de la grossesse. Sur ce total, 516 nouveaux présentait des malformations congénitales, soit 2,8 malformations par 100 naissances vivantes (NV) (IC 95 % 2,5–3,0). Ce taux est similaire à celui constaté dans deux études de cohorte portant sur l'ensemble de la population aux États-Unis, à savoir le système de surveillance des malformations congénitales du CDC (MACDP) et le registre des malformations congénitales du Texas (TBDR), avec respectivement 2,72 pour 100 NV et 4,17 pour 100 NV. De même, ni type spécifique de malformations

congénitales ni période de vulnérabilité particulière n'ont été identifiés lors d'expositions aux antirétroviraux pendant la grossesse. Toutefois, il faut tenir compte du fait que les données ne sont consignées qu'une fois atteint le seuil de 200 grossesses pour une substance antirétrovirale spécifique, et que les médicaments récents sont donc encore sous-représentés. Le taux de malformations congénitales causées par une exposition initiale au cours du premier trimestre est de 2,7 pour 100 NV (IC 95 % 2,4–3,1) contre 2,8 pour 100 NV pour les deuxième et troisième trimestres. Le taux de prévalence (« Prevalence ratio ») est de 0,99 (IC 95 % 0,83–1,18). En résumé : on ne constate pas d'augmentation de la fréquence des malformations congénitales globales ou spécifiques dans le registre de l'APR en comparaison avec les autres registres de la population générale.

Des analyses de révision systématiques [31,32] et des études de cohorte d'envergure nationale [33–36] destinées à compléter les données relatives à l'innocuité de certains antirétroviraux utilisés depuis plusieurs années ont été publiées [31–33]. Quelques études réalisées à échelle nationale suggèrent un lien entre plusieurs molécules antirétrovirales et l'augmentation des malformations congénitales. Cependant, aucune association claire n'a pas pu être incriminée.

L'efavirenz (EFV) est l'antirétroviral le plus controversé dans ce domaine. Étant donné que les changements TARc pendant la grossesse sont associés à une augmentation du risque d'augmentation de la charge virale [37], toutes les directives consultées recommandent de poursuivre l'EFV, même au premier trimestre, si la combinaison dont il fait partie est efficace (suppression virale) et bien tolérée. Les récentes recommandations de l'OMS [7] classent l'EFV comme médicament de première intention à tous les trimestres de la grossesse, et celles de la British HIV Association (BHIVA [17]) ne restreignent pas son utilisation (débuter ou poursuivre pendant la grossesse). L'EACS ne voit pas d'objection à poursuivre l'EFV pendant la grossesse, mais conseille de l'utiliser comme traitement initial uniquement en tant

que traitement alternatif [6]. Le National Institute of Health (NIH) a levé son avertissement de ne pas débuter le traitement à l'EFV pendant la grossesse (quel que soit le trimestre) le 14 novembre 2017, puisqu'aucune augmentation du taux de malformations congénitales, et plus particulièrement de malformations du tube neural, n'a été constatée dans les données de l'ARP.

Comme l'EACS ne recommande plus l'EFV comme traitement de première intention, nous proposons de nous aligner sur cette position : poursuivre l'EFV si le traitement est efficace et bien toléré, mais l'utiliser uniquement dans un traitement initial au premier trimestre s'il n'y a pas d'autre alternative, ce qui est extrêmement rare.

Certaines données montrent une augmentation modérée du risque de naissance prématurée [38,39,37] provoquée par l'utilisation d'inhibiteurs de protéase pendant la grossesse. Toutefois, comme il s'agit d'une des principales classes de substances administrées aux femmes enceintes dans le cadre d'une TARc, les avantages l'emportent largement sur les doutes potentiels.

En 2017, un guide clinique pratique sur la TAR des femmes enceintes [41] a créé la surprise en recommandant d'utiliser la combinaison AZT/3TC plutôt que TDF/FTC, sur la base d'une seule étude [42]. Celle-ci rapportait plus d'événements graves (naissance très prématurée < 34 semaines, décès néonatal précoce au cours de la première semaine) avec la TARc contenant du TDF/FTC qu'avec celle contenant de l'AZT/3TC (plus lopinavir/ritonavir pour les deux traitements). Ni le groupe de travail du BHIVA, ni les directives du NIH ne soutiennent cette recommandation puisque ses conclusions sont fondées sur une seule étude à la méthodologie douteuse et que d'autres cohortes et études de grande ampleur ont fourni des résultats solides concernant l'innocuité du TDF/FTC.

Dolutegravir – cf. point 4.1 pour les doutes concernant la sécurité de l'utilisation du dolutegravir au moment de la conception.

### 5.3 Utilisation des TARc pendant la grossesse, scénarios

#### 5.3.1 Femmes enceintes sous TARc

Les femmes déjà traitées avec une des combinaisons d'antirétroviraux efficaces poursuivront en principe le même traitement.

Certains de ces traitements, comme les combinaisons comprenant deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et du lopinavir/ritonavir ou de la névirapine, sont bien documentées chez les femmes enceintes, et leur profil pharmacocinétique est optimal. Toutefois, il ne s'agit plus des schémas de première ligne chez les adultes. L'efficacité d'une TAR basée sur le lopinavir/ritonavir peut être compromise par une tolérance réduite et par le nombre élevé de comprimés. Pour la névirapine (NVP), il faut tenir compte du risque de toxicité hépatique, d'éruptions cutanées graves et d'une faible barrière de résistance. Par conséquent, il n'est pas recommandé de débiter la NVP pendant la grossesse. Il n'y a cependant pas de contre-indication à poursuivre un traitement bien toléré et efficace du point de vue virologique. Le tableau 4 en annexe présente une vue d'ensemble des antirétroviraux disponibles pendant la grossesse.

#### 5.3.2 Femmes sans TAR au moment de la conception

La TAR devrait être débiter au plus vite afin que la charge virale soit indétectable au troisième trimestre. Les rares cas dans lesquels une TME du VIH est survenue malgré une charge virale indétectable à la naissance sont à mettre sur le compte d'un début tardif de la TARc pendant la grossesse et donc d'un trai-

tement court [43,44]. La dynamique de la suppression virale sous TAR dépend de la virémie plasmatique initiale et de la combinaison antirétrovirale utilisée. La suppression est atteinte nettement plus rapidement avec un inhibiteur de l'intégrase (INI).

#### 5.3.3 Femmes en fin de grossesse (après la 28<sup>e</sup> semaine) avec une charge virale élevée (> 1000 copies/ml) en raison d'une primo-infection VIH, d'un diagnostic du VIH tardif OU d'un échec viral

Ce type de cas est heureusement rare en Suisse, mais nécessite de réduire rapidement la virémie. Par conséquent, la combinaison de traitement comprendra un INI. La plupart des données sur l'utilisation d'INI au cours de la grossesse concerne le raltégravir. En attendant les résultats des tests de résistance, et sur la base de l'anamnèse de la patiente, nous recommandons de débiter avec une quadrithérapie contenant deux INTI, un IP boosté et du raltégravir. Par analogie, le traitement des femmes en échec thérapeutique au troisième trimestre sera modifié aussi vite que possible, sur la base des traitements préalables et des résultats des tests de résistance, et 2 x 400 mg de raltégravir seront ajoutés comme quatrième molécule, conformément à une récente étude thaïlandaise [45]. Après l'accouchement, cette combinaison thérapeutique intensifiée sera remodifiée en trithérapie standard, en fonction des résultats des tests de résistance. Il est vivement recommandé de consulter, si possible, un spécialiste expérimenté des maladies infectieuses, si possible celui qui a suivi la femme durant la grossesse.

#### 5.3.4 Femmes sur le point d'accoucher ou avec une rupture prématurée des membranes, et non ou insuffisamment traitées pour le VIH

Il est recommandé [17] d'administrer une dose unique de 200 mg de névirapine (NVP) à la mère car le NVP franchit rapidement la barrière placentaire et se retrouve en deux heures à un taux de concentration efficace chez l'enfant. Une dose unique de NVP est bien tolérée, y compris chez les femmes avec une numération de CD4 élevée. Une trithérapie complète, avec deux INTI et, dans l'idéal, du raltégravir, suivra aussitôt que possible (cf. 5.3.3). Il a été démontré [47] qu'un traitement AZT intrapartum administré par intraveineuse (i.v.) aux mères avec une charge virale supérieure à 1000 copies/ml ne réduisait en général pas la TME du VIH si le nouveau-né recevait un traitement postnatal intensifié, c.-à-d. une TARc. Donc, en cas de charge virale de la mère supérieure à 1000 copies/ml, l'administration de zidovudine i.v. (2 mg/kg au début du travail, suivis par 1 mg/kg jusqu'à l'accouchement) est à discuter, en fonction de la possibilité de débiter de la TARc du nouveau-né immédiatement après la naissance. Le traitement i.v. intrapartum par l'AZT n'est plus recommandé en Suisse en cas de pVL maternelle < 1000 copies/ml iv.

#### Groupe de travail ad hoc

Karoline Aebi-Popp (Berne), Enos Bernasconi (Lugano), Christian Kahlert (Chair, St. Gall), Begoña Martínez de Tejada (Genève), David Nadal (Zurich), Paolo Paioni (Zurich), Christoph Rudin (Bâle), Cornelia Stähelin (Berne), Pietro Vernazza (St. Gall), Noémie Wagner (Genève)

## Bibliographie

- Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2016; 374: 761–70.
- Günthard HF, Frost SD, Leigh-Brown AJ, et al. Evolution of envelope sequences of human immunodeficiency virus type 1 in cellular reservoirs in the setting of potent antiviral therapy. *J Virol* 1999; 73: 9404–12.
- Kohler P, Schmidt AJ, Cavassini M, et al. The HIV care cascade in Switzerland: reaching the UNAIDS/WHO targets for patients diagnosed with HIV. *AIDS Lond Engl* 2015; 29: 2509–15.
- Rudin C, Spaenhauer A, Keiser O, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data. *HIV Med* 2011; 12: 228–35.
- Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS). <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/organisation/ausserparlamentarische-kommissionen/eidgenossische-kommission-fuer-sexuelle-gesundheit-eksg.html> (consulté le 21 novembre 2017).
- Recommandations EACS – version 9.0 – octobre 2017. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (consulté le 27 novembre 2017).
- OMS | Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. OMS. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> (consulté le 27 novembre 2017).
- British HIV Association (BHIVA) – Current Guidelines. <https://www.bhiva.org/guidelines> (consulté le 3 septembre 2018).
- Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. AIDSinfo. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0> (consulté le 5 septembre 2018).
- Elwyn G, Frosch D, Rollnick S. Dual equipoise shared decision making: definitions for decision and behaviour support interventions. *Implement Sci* 2009; 4: 75.
- Hurst S. Ein paar Gedanken zum Thema Autonomie... 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.4414/saez.2016.04832>.
- Kennedy CE, Yeh PT, Pandey S, Betran AP, Narasimhan M. Elective cesarean section for women living with HIV: a systematic review of risks and benefits. *AIDS Lond Engl* 2017; 31: 1579–91.
- INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795–807.
- Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 2016; 316: 191–210.
- Landovitz RJ, Desmond KA, Gildner JL, Leibowitz AA. Quality of Care for HIV/AIDS and for Primary Prevention by HIV Specialists and Nonspecialists. *AIDS Patient Care STDs* 2016; 30: 395–408.
- Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2017. AIDSinfo. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0> (consulté le 27 novembre 2017).
- de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med* 2014; 15 Suppl 4: 1–77.
- Bailey H, Zash R, Rasi V, Thorne C. HIV treatment in pregnancy. *Lancet HIV* 2018; published online June 26. DOI:10.1016/S2352-3018(18)30059-6.
- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report. [http://www.apregistry.com/forms/interim\\_report.pdf](http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf) (consulté le 5 septembre 2018).
- Agence européenne des médicaments/European Medicines Agency - News and Events – New study suggests risk of birth defects in babies born to women on HIV medicine dolutegravir. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2018/05/news\\_detail\\_002956.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002956.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (consulté le 21 juin 2018).
- Zash R, Jacobson DL, Diseko M, et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e804–10.
- Aebi-Popp K, Mulcahy F, Rudin C, et al. National Guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV across Europe – how do countries differ? *Eur J Public Health* 2013; 23: 1053–8.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173–80.
- Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 2368–79.
- Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343: 982–91.
- International Perinatal HIV Group, Andiman W, Bryson Y, et al. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 – a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977–87.
- Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, et al. Prevention of HIV-1 Transmission Through Breastfeeding: Efficacy and Safety of Maternal Antiretroviral Therapy Versus Infant Nevirapine Prophylaxis for Duration of Breastfeeding in HIV-1-Infected Women with High Cd4 Cell Count (Impaact Promise): A Randomized, Open Label, Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; published online Dec 11. DOI:10.1097/QAI.0000000000001612.
- Luoga E, Vanobberghen F, Bircher R, et al. No HIV transmission from virally suppressed mothers during breastfeeding in rural Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2018; published online May 16. DOI:10.1097/QAI.0000000000001758.
- Waitt C, Low N, Van de Perre F, Lyons F, Loutfy M, Aebi-Popp K. Does U=U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings. *Lancet HIV* 2018; published online June 27. DOI:10.1016/S2352-3018(18)30098-5.
- Kahlert C, Aebi-Popp K, Bernasconi E, et al. Is breastfeeding an equipoise option in effectively treated HIV-infected mothers in a high-income setting? *Swiss Med Wkly* 2018; 148: w14648.
- Ford N, Mofenson L, Shubber Z, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl* 2014; 28 Suppl 2: S123–131.
- Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl* 2013; 27: 1135–43.
- Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 48–55.
- Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med* 2014; 11: e1001635.

35. Floridia M, Mastroiacovo P, Tamburrini E, et al. Birth defects in a national cohort of pregnant women with HIV infection in Italy, 2001–2011. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2013; 120: 1466–75.
36. Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990–2007. *AIDS Lond Engl* 2009; 23: 519–24.
37. Floridia M, Ravizza M, Pinnetti C, et al. Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy. *HIV Clin Trials* 2010; 11: 303–11.
38. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012; 54: 1348–60.
39. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS Lond Engl* 2007; 21: 1019–26.
40. Rudin C, Spaenhauer A, Keiser O, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data. *HIV Med* 2011; 12: 228–35.
41. Siemieniuk RAC, Lytvyn L, Mah Ming J, et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. *BMJ* 2017; 358: j3961.
42. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med* 2016; 375: 1726–37.
43. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000–2011. *AIDS Lond Engl* 2014; 28: 1049–57.
44. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS Lond Engl* 2008; 22: 289–99.
45. Puthanakit T, Thepnarong N, Chaithongwongwatthana S, et al. Intensification of antiretroviral treatment with raltegravir for pregnant women living with HIV at high risk of vertical transmission. *J Virus Erad* 2018; 4: 61–5.
46. Musoke P, Guay LA, Bagenda D, et al. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS Lond Engl* 1999; 13: 479–86.
47. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013; 57: 903–14.