



**HAL**  
open science

# Complications vasculo-placentaires chez les femmes enceintes infectées par le VIH : une étude cas-témoin

Geoffroy Canlorbe

► **To cite this version:**

Geoffroy Canlorbe. Complications vasculo-placentaires chez les femmes enceintes infectées par le VIH : une étude cas-témoin. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-01470121

**HAL Id: dumas-01470121**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01470121>**

Submitted on 17 Feb 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 143

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Complications vasculo-placentaires chez les femmes enceintes  
infectées par le VIH : une étude cas-témoin

Présentée et soutenue publiquement  
le 9 octobre 2012

Par

**Geoffroy CANLORBE**

Né le 6 juillet 1981 à Boulogne-Billancourt (92)

Dirigée par M. Le Docteur Elie Azria

Jury :

M. Le Professeur Dominique Luton ..... Président

Mme Le Professeur Sophie Matheron

M. Le Professeur Vassilis Tsatsaris



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## **Remerciements**

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Dominique Luton

Madame le Professeur Sophie Matheron

Monsieur le Professeur Vassilis Tsatsaris

Monsieur le Docteur Elie Azria

Merci pour votre disponibilité, c'est un honneur de vous avoir dans mon jury de thèse.

A mes maitres d'internat,

Merci aux Professeurs Dominique Elias, Philippe Morice, Serge Uzan, Emile Daraï, Roman Rouzier, Charles Coutant, Dominique Mahieu-Caputo et tout particulièrement au Professeur Bruno Carbonne dont la rigueur et la qualité de l'enseignement me servent d'exemple,

Ainsi qu'aux Docteurs Jean-Michel Muray, Bénédicte Fraleu, Thierry Montariol, André Nazac, Eric Sauvanet, Dominique Pathier,

Au Docteur Elie Azria pour m'avoir guidé tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci pour ta disponibilité, ton écoute et ton exemplarité.

Aux Docteurs Carmen Chis et Vincent Villefranque qui m'ont appris ce qu'était la chirurgie. Merci pour tous vos conseils et votre patience.

Au Professeur Jean-François Meder, qui dès le début de mes études a été l'un des premiers à m'encourager et à me soutenir.

Aux Docteurs Sébastien Gouy, Catherine Uzan, Françoise Rimareix, Chafika Mazouni, Marcos Ballester, Dan Stefanescu, Frédéric Selle, Martin Brunel, Adrien Vidart, Benoît Vignes, Vanessa Kahn, Chadi Yazbeck, Agnès Bourgeois-Moine, Andrei Ababii, Evelyne Cynober, Franck Belot, Danielle Sfoggia, Yves Giovangrandi, Lionel Levy.

A tous mes chefs de clinique, et particulièrement : Elisabeth Chéreau, Cyril Touboul, Sonia Zilberman, Bénédicte Lesieur, Aminata Kane, Tristan Gautier, Benjamin Sarfati, Charles Honoré, Amine Bititi, Laure-Marie Bontoux, Virginie Tesnière.

A l'équipe de Bichat pour l'aide apportée à la réalisation de la thèse :

Barbara Oudet et Céline Ostermeier pour le recueil de données

Benoît Fouesneau pour le travail aux archives

Emmanuel Claudon pour l'accès à l'hôpital

Murielle De Marez pour la logistique

Au Dr Céline Méhats, qui m'a fait découvrir et aimer le monde de la recherche.

A mes co-internes Jérémy Sroussi, Paul Châtel et Bruno Piel ; l'internat n'aurait pas été le même sans vous et aussi à Fatma, Pascale, Juliette, Marion, Alexandre, Amina, Sophie, Medhi, Louis, Claire, Matthieu, Nathalie.

A mes sous colleurs Grégoire Coffin, Laurent Pascal, Martin Kloeckner. Voilà presque 10 ans que l'on commençait à travailler ensemble, j'ai l'impression que c'était hier. Merci pour votre amitié depuis tout ce temps.

Au père Jean-Claude Deverre, qui m'a soutenu pendant mes années de préparation de l'ECN.

A ma famille,

Mon père et ma mère qui m'accompagnent et me soutiennent sans faille depuis plus de 30 ans.

Mon frère Grégoire, BIP BIP

Mon oncle le Dr Jean-François Négrin qui a été le premier à m'intéresser à la médecine ; tout est parti de l'artère iléo-bicaeo-appendiculo-colique...

A la mémoire de mon grand oncle le Professeur Pierre Canlorbe et de mes grands parents : Jeannine, Claude, Robert et Jacques

A ma Laurence (welage), ton amour et ton soutien me sont précieux

A mes amis,

Bruno Renevier, pour ton soutien permanent et tous tes encouragements.

Frédéric Renault

Xavier Lebourdon

Sylvain Ducourtioux

Vincent Moufflarge

Guillaume Gardair

Hélène de Rocquigny



## Liste des abréviations

### A

ADN *Acide désoxyribonucléique*, 39  
APHP *Assistance Publique des Hôpitaux de Paris*, 11, 13  
ARV *Antirétroviral*, 10, 12, 13, 30, 32, 33, 34, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 47

### C

CEERB *Comité d'évaluation de l'éthique des projets de recherche biomédicale*, 18  
CMV *Cytomégalovirus*, 14, 15

### E

EPF *Enquête périnatale française*, 42

### F

FCS *Fausse Couche Spontanée*, 15  
FCT *Fausse Couche Tardive*, 15

### H

HAART *Highly Active Antiretroviral Therapy (Traitement antirétroviral intensif)*, 10, 17, 34, 35, 38, 41, 42, 44, 45, 47, 53, 54, 55, 56, 58  
HELLP *Hémolyse, cytolysse hépatique, thrombopénie*, 15  
HIV *Voir VIH*, 12  
HRP *Hématome rétroplacentaire*, 16, 25  
HSex *Hétérosexuelle*, 50  
HTA *Hypertension artérielle*, 15, 16, 18, 24, 25  
HTAG *Hypertension artérielle gravidique*, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 24, 25, 32, 34, 41  
HUPNVS *Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine*, 18

### I

IDU *Injection de drogues intraveineuses*, 50  
IMC *Indice de masse corporelle*, 18, 23, 24, 25, 35  
IMG *Interruption Médicale de Grossesse*, 15  
INNTI *Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse*, 38, 39  
IP *Inhibiteur de protéase*, 31, 38, 39, 41, 44, 47  
IR *Index de résistance*, 16, 25  
IVG *Interruption Volontaire de Grossesse*, 15

### M

MAP *Menace d'accouchement prématuré*, 16, 26

MFIU *Mort Fœtale in utero*, 15  
MSM *Homosexuelle masculine*, 50

### O

OR *Odds Ratio*, 30, 36, 44, 47  
ORa *Odds Ratio ajusté*, 18, 25, 33  
ORb *Odds Ratio brut*, 9, 18, 30, 31

### P

PAD *Pression artérielle diastolique*, 16, 25  
PAS *Pression artérielle systolique*, 16, 25  
PC *Périmètre céphalique*, 16, 18, 28  
PE *Pré-éclampsie*, 12, 15, 24, 32, 33  
PE *Prééclampsie*, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 24, 25, 30, 32, 34, 35, 36, 37, 38  
PES *Pré-éclampsie Sévère*, 24  
PES *Prééclampsie Sévère*, 16, 24  
PN *Poids de naissance*, 43, 44  
PPAG *Petit poids pour l'âge gestationnel*, 43, 44  
PPN *Petit poids de naissance*, 43, 44

### R

RBP *Retinol-binding protein*, 38  
RCIU *Retard de Croissance Intra Utérin*, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 34, 42, 43, 44, 45  
ROT *Réflexes ostéo-tendineux*, 16, 25

### S

SA *Semaine d'Aménorrhée*, 13, 14, 15, 16, 18, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 38, 45, 47  
sVCAM *soluble vascular cell adhesion molecule*, 37

### V

VIH- *Séronégatif pour le VIH*, 8, 9, 11, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 61  
VIH *Virus de l'Immunodéficience Humaine*, 1, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 61  
VIH+ *Séropositif pour le VIH*, 8, 9, 11, 14, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 6

## Table des matières

Remerciements .....	2
Liste des abréviations .....	7
1. Introduction.....	10
2. Buts de l'étude .....	12
2.1. Objectif principal.....	12
2.2. Objectifs secondaires .....	12
2.3. Critère de jugement principal .....	12
3. Matériel et Méthode .....	13
3.1. Type d'étude .....	13
3.2. Effectif nécessaire.....	13
3.3. Critères d'inclusion des cas .....	13
3.4. Critères d'inclusion des témoins.....	14
3.5. Critères d'exclusion .....	14
3.6. Constitution du groupe témoin.....	14
3.7. Données recueillies .....	15
3.8. Avis du comité d'éthique .....	18
3.9. Outil statistique .....	18
4. Résultats.....	19
4.1. Effectifs et appariement.....	19
4.1.1. Effectifs.....	19
4.1.2. Appariement des patientes.....	19
4.2. Caractéristiques de l'infection VIH avant la grossesse.....	21
4.3. Comparaison des groupes VIH+ et VIH- .....	22
4.3.1. Caractéristiques générales.....	22
4.3.3. Déroulement de la grossesse actuelle.....	24
4.3.4. Modalités de l'accouchement.....	27
4.3.5. Etat néonatal .....	28
4.4. Complications de la grossesse des patientes VIH+ .....	30
4.4.1. Facteurs de risque de PE ou d'hypotrophie vasculaire ou de Doppler utérin pathologique ou de prématurité au sein du groupe de patientes VIH+ .....	30
4.4.2. Facteurs de risque du critère composite vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10ème percentile) au sein du groupe de patientes VIH+ .....	32
5. Discussion.....	34
6. Conclusion .....	49
7. Annexes .....	50
8. Bibliographie.....	52
Résumé - Abstract.....	58

## Tableaux

Tableau 1 : Statut VIH avant la grossesse .....	21
Tableau 2 : Antécédents généraux dans les groupes VIH+ et VIH- .....	23
Tableau 3 : Antécédents gynéco-obstétricaux dans les groupes VIH+ et VIH- .....	23
Tableau 4 : Complications vasculaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH- .....	25
Tableau 5 : Evaluation en analyse multivariée de l'association entre l'infection VIH et la survenue d'une complication vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10 <sup>ème</sup> percentile) à partir de l'ensemble des patientes (VIH+ et VIH-).....	25
Tableau 6 : Complications autres que vasculo-placentaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH.....	26
Tableau 7 : Modalités de l'accouchement des patientes VIH+ et VIH- .....	29
Tableau 8 : Caractéristiques néonatales dans les populations VIH+ et VIH-.....	29
Tableau 9 : Associations entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats exprimées en Odds Ratio bruts (ORb).....	31
Tableau 10 : Taux de complications vasculaires au sein de la population VIH+.....	33
Tableau 11 : Analyse multivariée de l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire (critère composite) et les paramètres immuno-viraux.....	33
Tableau 12 : Revue de la littérature sur le taux de prééclampsie entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH- .....	40
Tableau 13 : Revue de la littérature sur les taux de prééclampsie dans des populations de patientes VIH+ traitées.....	41
Tableau 14 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie entre des patientes VIH+ non traitées et VIH- .....	43
Tableau 15 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie chez des patientes VIH+ traitées.....	44
Tableau 16 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH- .....	46
Tableau 17 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité chez des patientes VIH+ traitées.....	47

## Figures

Figure 1 : Effectifs de l'étude .....	20
Figure 2 : Appariement des patientes selon la parité et l'origine géographique.....	20
Figure 3 : Complications vasculo-placentaires dans les groupes VIH+ et VIH-.....	24
Figure 4 : Taux de prématurité <37SA et <32SA dans les groupes VIH+ et VIH-.....	27
Figure 5 : Poids de naissance et périmètres céphaliques exprimés en percentiles (selon l'âge gestationnel et le sexe) dans les groupes VIH+ et VIH- .....	28

## Annexes

Annexe i : Répartition mondiale de l'infection par le VIH, mode de transmission et sous-type VIH (Simon et al. [1]) .....	50
Annexe ii : Constitution de la base de données Audipog© (www.audipog.net/).....	51

## 1. Introduction

Quatorze millions de femmes sont séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde dont trois millions sont enceintes chaque année (75% en Afrique subsaharienne) (Annexe i). On estime la prévalence de l'infection VIH pendant la grossesse à 2,8 pour 1000 femmes dans les pays développés [1-4]. La transmission materno-fœtale, responsable de la contamination de 85 % des enfants séropositifs pour le VIH [5], a vu son taux chuter de manière spectaculaire de 20-25% à 1-2 % dans les pays où l'accès aux thérapies antirétrovirales est facile [6-8]. Cette transmission, lorsqu'elle a lieu, se produit le plus souvent en peripartum avec un risque de transmission directement lié à la charge virale au moment de l'accouchement [9]. Ainsi, la prescription d'antirétroviraux (ARV) est maintenant systématique à partir du deuxième trimestre de grossesse même en l'absence d'indication maternelle [10] et l'association de trois ARV (HAART) est associée à une réduction de la charge virale maternelle, de la mortalité infantile et du taux de transmission materno-fœtale [11] sans augmentation du risque malformatif [12-15]. S'il apparaît dans certaines grandes cohortes qu'il existe une augmentation du risque de prématurité spontanée [16, 17], le bénéfice de ces ARV en termes de réduction de la transmission mère enfant est tel qu'on ne saurait à ce jour remettre en question leur indication.

Certains travaux suggèrent que la prévalence des pathologies vasculo-placentaires, comme la prééclampsie (PE) ou le retard de croissance intra-utérin (RCIU) vasculaire, pourrait être modifiée dans ces situations. En effet, si on les considère comme secondaires à une réponse inflammatoire maternelle généralisée et excessive [18], une dépression de l'immunité lors de l'infection par le VIH pourrait alors entraîner une inhibition de cette réponse immunitaire excessive et par ce biais réduire leur fréquence. L'innocuité des ARV [19-21] est discutée et leur toxicité propre [22] pourrait favoriser le développement de pathologies vasculo-placentaires [23-26].

Il existe actuellement sur ce sujet assez peu de données et celles-ci apparaissent discordantes.

Ainsi, dans des études rétrospectives portant chacune sur plusieurs centaines de patientes, les

taux de complications vasculo-placentaires dans des populations de patientes VIH+ traitées semblent supérieurs [27, 28], inférieurs [29] ou identiques à ceux dans des populations de patientes VIH- [30].

L'expérience que nous avons de la prise en charge des patientes infectées par le VIH dans notre centre (Service de maternité niveau IIb de l'hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP, 2325 accouchements par an en 2009) et les données de la littérature scientifique, bien que contradictoires, nous amènent à formuler l'hypothèse suivante : les patientes séropositives pour le VIH traitées par multithérapie antirétrovirales ont un risque de pathologies vasculo-placentaires (RCIU vasculaire et/ou PE et/ou hypertension artérielle gravidique (HTAG)) supérieur à celui de patientes non infectées par le VIH.

## **2. Buts de l'étude**

### **2.1. Objectif principal**

L'objectif principal de notre étude est de déterminer si la prévalence des complications vasculo-placentaires est plus importante chez les femmes infectées par le VIH que chez celles qui ne le sont pas.

### **2.2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont :

- a. D'évaluer l'impact du VIH (Charge virale et taux de CD4) sur la prévalence de l'HTAG, de la PE et de l'hypotrophie vasculaire.
- b. D'évaluer l'impact des ARV (molécules et période d'introduction) sur la prévalence de l'HTAG, de la PE et de l'hypotrophie vasculaire.

### **2.3. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est l'HTAG et/ou la PE et/ou le poids fœtal à la naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile dans un contexte vasculaire.

### **3. Matériel et Méthode**

#### **3.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude cas témoin, monocentrique (maternité de niveau IIb de l'hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP).

#### **3.2. Effectif nécessaire**

L'effectif nécessaire a été calculé à partir de l'hypothèse suivante : on suppose une fréquence de la PE et/ou du RCIU vasculaire de 8% dans la population témoin (données 2010 issues de la base informatique du département d'obstétrique de Bichat) et on fait l'hypothèse d'un doublement de ce risque pour les femmes infectées par le VIH traitées par ARV. Pour mettre en évidence ce doublement, un effectif de 270 cas et de 540 témoins est nécessaire (risque alpha : 5%, puissance : 80%, test bilatéral).

#### **3.3. Critères d'inclusion des cas**

Les critères d'inclusion des cas sont :

- Séropositivité VIH au moment de l'accouchement
- Période d'accouchement : décembre 2006 – octobre 2010
- Accouchement après 20 semaines d'aménorrhée (SA), quelle que soit l'issue de la grossesse
- Prise en charge et accouchement programmés à Bichat, quel que soit le lieu d'accouchement au final
- Grossesse monofœtale

### **3.4. Critères d'inclusion des témoins**

Les critères d'inclusion des témoins sont :

- Sérologie VIH négative au moment de l'accouchement
- Tout accouchement après 20 SA, quelle que soit l'issue de la grossesse
- Prise en charge et accouchement programmés à Bichat et quel que soit le lieu d'accouchement au final
- Date de l'accouchement au plus proche de la date de l'accouchement de la patiente VIH+ appariée
- Grossesse monofœtale

### **3.5. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion sont :

- Issue de grossesse avant 20 SA
- Malformation fœtale
- Anomalie chromosomique
- Grossesse multiple
- Infection fœtale à CMV
- Sérologie VIH inconnue ou non renseignée
- Patiente déjà incluse dans l'étude pour une autre grossesse ; la grossesse la plus récente étant celle retenue.

### **3.6. Constitution du groupe témoin**

La constitution du groupe témoin s'effectue à partir des registres d'accouchement et de transfert des patientes inscrites à Bichat.

L'appariement 1 : 2 est réalisé selon les critères suivants :

- Classe d'âge maternel ( $\leq 19$ , 20-22, 23-25, 26-28, 29-31, 32-34, 35-37, 38-40,  $\geq 41$  ans)



- Origine géographique (Europe, Afrique du nord, Antilles, Asie, Afrique subsaharienne)
- Parité

### 3.7. Données recueillies

Les données ont été recueillies d'une manière non directement identifiante (deux premières lettres du nom et première lettre du prénom) dans un fichier Excel®\*.

Elles concernaient pour chaque patiente :

- Les caractéristiques maternelles: taille, poids en début et fin de grossesse, âge à l'accouchement, origine géographique (Europe, Afrique subsaharienne, Antilles, Asie, Afrique Noire), antécédents (diabète, hypertension artérielle essentielle (HTA), paludisme, drépanocytose SS, néphropathie), sérologies (hépatite A, B et C, Toxoplasmose, CMV), consommation d'alcool, de tabac et de drogues (cannabis, cocaïne, héroïne, crack).
- Les antécédents gynéco-obstétricaux : gestité, parité, fausse couche spontanée (FCS), fausse couche tardive (FCT), interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG), mort fœtale in utero (MFIU), RCIU, césarienne, diabète gestationnel, HTAG (*définie par une pression artérielle systolique >140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique >90 mm Hg, survenant après 20 SA et disparaissant avant la fin de la 6ème semaine du postpartum*), PE (*définie par l'association d'une HTAG à une protéinurie (> 0,3 g/24h)*), conisation.
- Les complications vasculo-placentaires de la grossesse actuelle :
  - HTAG
  - PE
  - HELLP syndrome (*défini par l'association d'une hémolyse, d'une cytolysé hépatique et d'une thrombopénie*)
  - Eclampsie (*définie par la survenue d'une crise convulsive tonico-clonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse*)

---

\* (Microsoft® Office : mac 2008)

- PE sévère (PES) (*définie par une HTA sévère (PAS > 160 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg) et/ou une atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h) ou créatininémie > 135µmol/L, ou protéinurie > 5 g/j et/ou un œdème aigu du poumon et/ou une barre épigastrique persistante et/ou un HELLP syndrome et/ou une éclampsie ou des troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, reflexes ostéo-tendineux (ROT) polycinétiques, céphalées) et/ou une thrombopénie <100 G.L-1 et/ou un hématome rétro placentaire (HRP) et/ou un retentissement fœtal*)
- Doppler utérin pathologique (*défini par un Index de résistance utérin élevé d'un côté ou des deux et/ou un Notch uni ou bilatéral, confirmé à 25 SA*)
- RCIU/hypotrophie vasculaire (*défini par l'association d'un RCIU/hypotrophie à un Doppler utérin pathologique et/ou à un IR ombilical augmenté et/ou à une complication vasculaire après élimination des autres étiologies*)
- Critère composite vasculo-placentaire (vp) (*défini par la présence d'HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie <10<sup>ème</sup> percentile vasculaire*)
- Les autres complications de la grossesse actuelle : mode de survenue de la grossesse (spontanée ou médicalement assistée), vomissements du premier trimestre (consultation aux urgences et/ou hospitalisation), diabète gestationnel, cerclage, menace d'accouchement prématuré (MAP), maturation pulmonaire par corticoïdes.
- Les modalités de l'accouchement : terme (déterminé à partir de l'échographie de 12 SA), voie (voie basse spontanée, voie basse instrumentale, césarienne avant travail, césarienne en cours de travail), épisiotomie, lésion périnéale (déchirure simple, périnée complet ou périnée complet compliqué).
- Le nouveau-né :
  - L'état néonatal : pH artériel, score d'Apgar à 5 minutes
  - Les mensurations à la naissance : poids de naissance, périmètre céphalique (PC)
  - L'évolution jusqu'à J3 : hospitalisation en néonatalogie, décès, ictère (avec photothérapie), sérologie VIH à J3

- Les caractéristiques de l'infection VIH avant la grossesse : sérotype (1 ou 2), temps écoulé depuis le diagnostic, mode de contamination (sexuel, utilisation de drogues intraveineuses, transfusion sanguine, accident du travail), circonstance du diagnostic (dépistage volontaire, point d'appel, dépistage grossesse antérieure, dépistage grossesse actuelle), stade CDC (A, B ou C), traitement antirétroviral (monothérapie, bithérapie, thérapie hautement active (HAART)), prise de Bactrim®, taux de CD4 (> ou < à 300 cellules/mm<sup>3</sup>) et charge virale (> ou < 50 copies/ml).
- La prise en charge de l'infection VIH pendant la grossesse : on évalue le type de traitement mis en place (monothérapie, bithérapie, HAART, Bactrim®), la charge virale (> ou < 50 copies/ml) et le taux de CD4 (> ou < à 300 cellules/mm<sup>3</sup>) à chaque trimestre, en pré partum et en post-partum.

### **3.8. Avis du comité d'éthique**

Le comité d'évaluation de l'éthique des projets de recherche biomédicale (CEERB) des Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine (HUPNVS) a émis un avis favorable pour cette étude d'observation.

### **3.9. Outil statistique**

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA 10\*.

Les poids de naissance (en gramme) et les PC (en cm) à la naissance ont été standardisés et exprimés en percentile en tenant compte de l'âge gestationnel (en SA révolues) et du sexe du nouveau-né selon des formules Audipog<sup>†</sup> (Annexe ii).

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide des tests de chi2 ou de Fisher. Les comparaisons entre variables discrètes à deux classes et variables continues de distribution normale ou non normale ont été respectivement effectuées à l'aide des tests de Student ou Wilcoxon.

Les associations entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats ont d'abord été explorées par le calcul d'Odds Ratio bruts (ORb). Des Odds Ratio ajustés (ORa) ont secondairement été calculés par analyse multivariée suivant deux modèles. Le premier, dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'infection VIH et la survenue d'une complication vasculo-placentaire, a concerné l'ensemble de l'effectif (cas et témoins). Les variables sur lesquelles l'ajustement a été fait étaient : âge maternel, parité, IMC, HTA hors grossesse, antécédent de PE. Pour le second modèle il était question d'évaluer l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire et les paramètres immuno-viraux en ajustant sur l'âge.

Un  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

---

\* College Station, Texas, Stata Corp LP

† [www.audipog.net/](http://www.audipog.net/)

## 4. Résultats

### 4.1. Effectifs et appariement

#### 4.1.1. Effectifs

La constitution des effectifs de l'étude est reportée dans la figure 1.

Nous avons récupéré les données des 307 dossiers d'accouchements de patientes séropositives pour le VIH prises en charge à Bichat et ayant accouché entre décembre 2006 et octobre 2010.

Parmi ces dossiers, 27 correspondaient à des patientes déjà recensées pour une grossesse ultérieure et ont donc été exclus. On a au final un total de 280 patientes dans le groupe VIH+.

Ces patientes ont pour chacune été appariées avec deux patientes séronégatives pour le VIH prise en charge à Bichat et ayant accouché à la même période (560 patientes au total dans le groupe témoin).

Sur les 840 dossiers obstétricaux inclus dans l'étude, 832 ont pu être récupérés dans leur globalité directement aux archives de la maternité de Bichat. Les huit dossiers manquants ou incomplets étaient ceux de patientes ayant accouché dans d'autres maternités et ont été récupérés dans ces maternités : Cochin Port Royal, AP-HP, 75014 : deux dossiers, hôpital Armand Trousseau, AP-HP, 75012 : un dossier, hôpital René Dubos, Pontoise, 95300 : un dossier, hôpital Louis Mourier, AP-HP Colombes, 92701 : un dossier, hôpital Delafontaine, St-Denis, 93200: deux dossiers, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 75012 : un dossier.

#### 4.1.2. Appariement des patientes

Les groupes VIH+ et Témoins sont comparables en ce qui concerne les critères d'appariement (Figure 2) :

- l'âge des patientes : 31,0 vs 30,9 ans respectivement ( $p=0,82$ )
- l'origine géographique : avec 85,7 % de patientes originaires d'Afrique noire dans chaque groupe ( $p=1$ )
- la parité : 72,5 % vs 72,1 % de multipares respectivement ( $p=0,91$ )

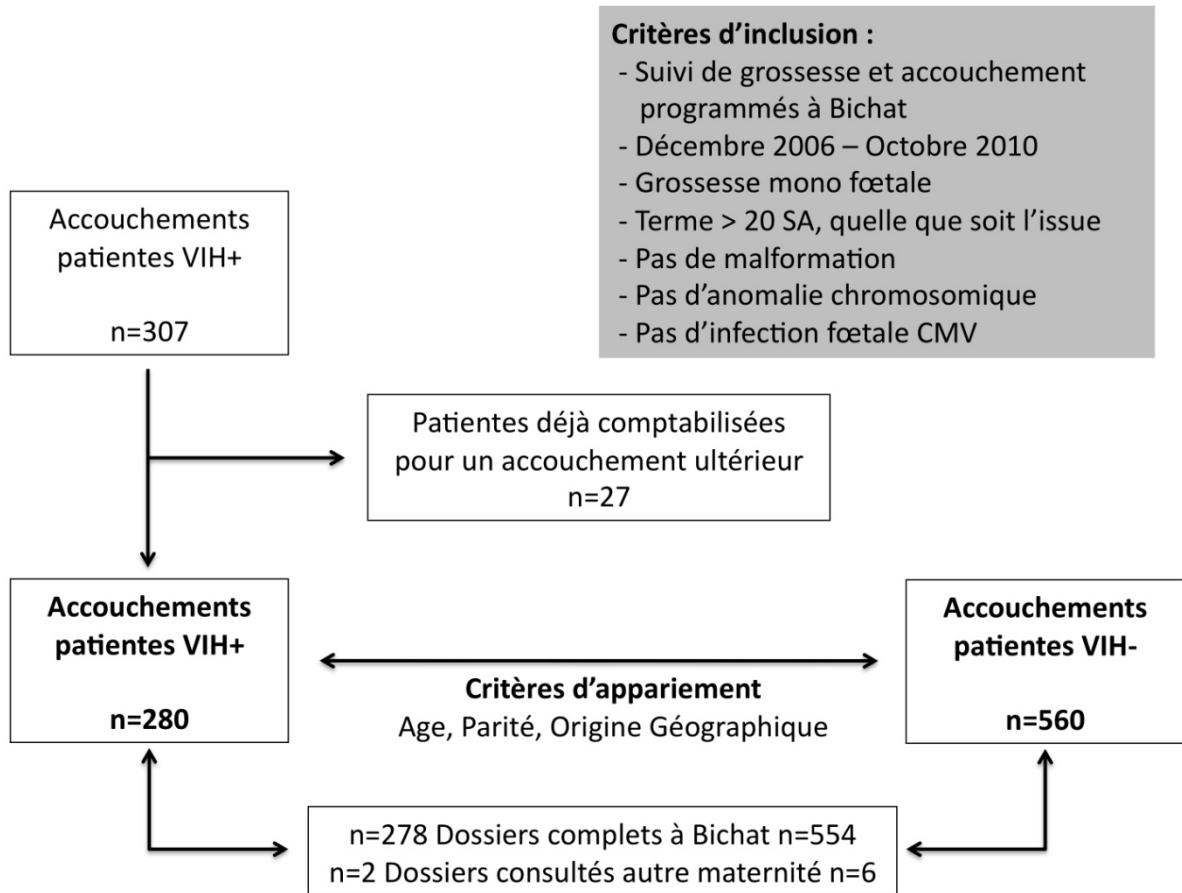


Figure 1 : Effectifs de l'étude

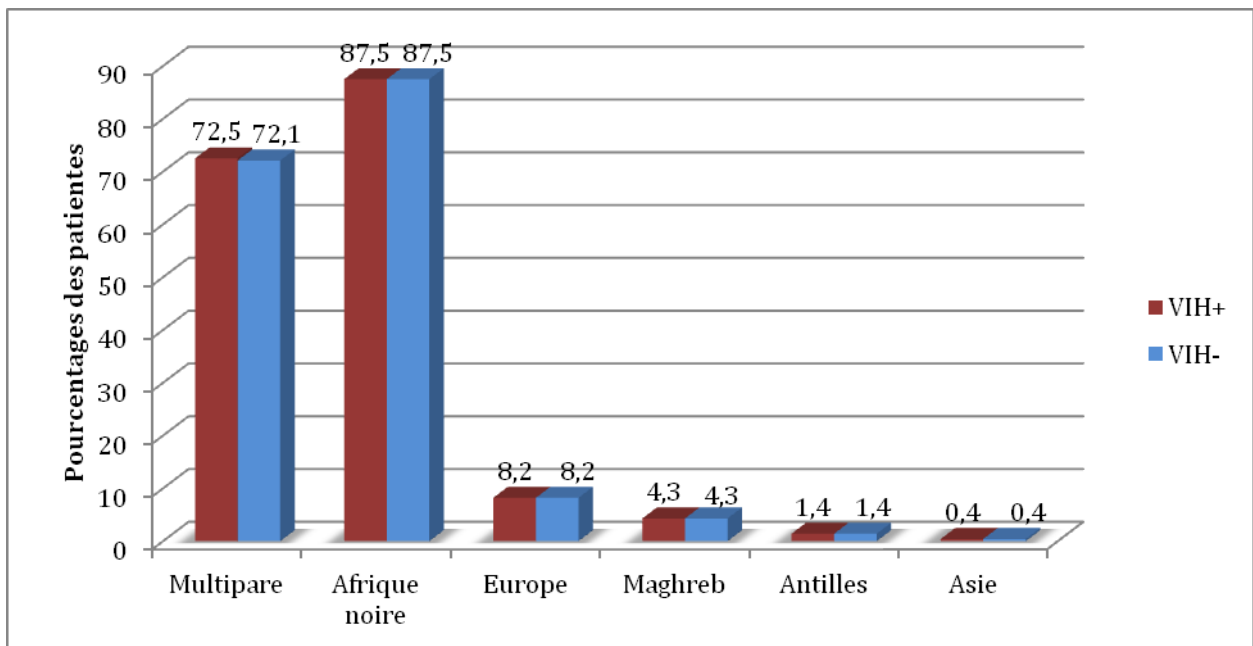


Figure 2 : Appariement des patientes selon la parité et l'origine géographique

## 4.2. Caractéristiques de l'infection VIH avant la grossesse

Les caractéristiques de l'infection VIH sont reportées dans le tableau 1.

Il s'agit du sérotype 1 dans 97,5% des cas avec un diagnostic posé à l'occasion d'une grossesse antérieure dans 27,1% des cas et lors de cette grossesse dans 15,4 % des cas.

Le stade CDC [31] est A, B ou C dans respectivement 78,2%, 10,7% et 4,6% des cas.

Parmi les patientes dont la séropositivité était connue avant la grossesse, 47,9% avaient un traitement antirétroviral, 21% un taux de CD4 < 300/mm<sup>3</sup> et 44,7% une charge virale < 50 copies/ml.

		Patientes VIH + n = 280
VIH connu depuis plus d'un an n (%)		231 (82,5)
Sérotype VIH n (%)		
	Type 1	273 (97,5)
	Type 2	5 (1,8)
	Type 1 + 2	2 (0,7)
Circonstances de diagnostic n (%)		
	Grossesse actuelle	43 (15,4)
	Grossesse antérieure	76 (27,1)
	Dépistage volontaire	48 (17,1)
	Signe d'appel	28 (10,0)
	Partenaire VIH +	9 (3,2)
	Inconnue	76 (27,1)
Séroconversion pendant cette grossesse		0
Mode de contamination n (%)		
	Sexuel	93(33,2)
	Toxicomanie	1 (0,4)
	Transfusion	4 (1,4)
	Accident du travail	1 (0,4)
	Inconnu	166 (59,3)
Stade CDC		
	A	219 (78,2)
	B	30 (10,7)
	C	13 (4,6)
	Inconnu	18 (6,4)
Traitement avant la grossesse n (%)		
	Traitement anti rétroviral	134 (47,9)
	Bactrim®	8 (2,9)
Statut biologique avant la grossesse parmi les 237 patientes avec un VIH connu		
Taux de CD4 n (%)		
	< 300/mm <sup>3</sup>	38 (16,0)
	> 300/mm <sup>3</sup>	140 (59,1)
	Inconnu	59 (24,9)
Charge virale n (%)		
	< 50 copies/ml	106 (44,7)
	> 50 copies/ml	79 (33,3)
	Inconnu	52 (21,9)

**Tableau 1 : Statut VIH avant la grossesse**

### 4.3. Comparaison des groupes VIH+ et VIH-

#### 4.3.1. Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales des patientes selon les deux groupes sont reportées dans le tableau 2.

Les deux groupes ont des antécédents comparables en ce qui concerne notamment les pathologies hypertensives ( $p=0,09$ ), les néphropathies ( $p=0,51$ ) et le diabète ( $p=0,32$ ).

Les seules différences significatives retrouvées sont un plus grand pourcentage dans le groupe VIH+ d'antécédents de tuberculose (5,7% vs 0,9%,  $p<0,001$ ) et de paludisme (16,8% vs 7,0%,  $p<0,001$ ).

#### 4.3.2. Antécédents gynéco-obstétricaux

Les antécédents gynéco-obstétricaux des patientes selon les deux groupes sont reportés dans le tableau 3.

Le groupe VIH+ présente un plus grand nombre d'antécédents de conisation (6,8% vs 1,6%,  $p<0,001$ ), d'interruption volontaire de grossesse (48,6% vs 31,4%,  $p<0,001$ ) et de césarienne (33,2% vs 18,6%,  $p<0,001$ ).

Les deux groupes sont comparables concernant notamment les antécédents de fausse couche spontanée précoce ( $p=0,36$ ) ou tardive ( $p=0,87$ ), d'interruption médicale de grossesse ( $p=0,49$ ), de mort fœtale in utero ( $p=0,88$ ) et de retard de croissance intra utérin ( $p=0,19$ ).



	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	p	
Age (moyenne +/- DS, (IC95%))	31,0+/-5 [30,4-31,6]	30,9+/-5 (30,5-31,3)	0,82	
Taille (moyenne +/- DS, IC95)	1,66+/-0,06 (1,65-1,67)	1,66+/-0,06 (1,65-1,66)	0,75	
Poids avant la grossesse (moyenne +/- DS, (IC95%))	69,4+/-13,6 (67,6-71)	68,9+/-13,8 (67,7-70,1)	0,65	
IMC avant la grossesse (moyenne +/- DS, (IC95%))	25,2+/-4,9 (24,6-25,8)	25,1+/-4,8 (24,6-25,5)	0,70	
IMC n (%)				
	IMC>25	103 (36,8)	151 (27,0)	0,34
	IMC>30	37 (13,2)	217 (38,7)	0,69
Origine géographique n (%)				
	Europe	23 (8,2)	46 (8,2)	1*
	Afrique subsaharienne	12 (4,3)	24 (4,3)	
	Antilles	4 (1,4)	8 (1,4)	
	Afrique noire	240 (85,7)	480 (85,7)	
	Asie	1 (0,4)	2 (0,4)	
Antécédent hypertensif n (%)				
	Hypertension essentielle	8 (2,9)	13 (2,3)	0,09 *
	Hypertension gravidique	0	9 (1,6)	
	Pré éclampsie	1 (0,4)	7 (1,2)	
Néphropathie n (%)		5 (1,8)	14 (2,5)	0,51
Diabète n (%)				
	Type I	3 (1,1)	15 (2,7)	0,32 *
	Type II	0	1 (0,2)	
	Gestationnel	3 (1,1)	10 (1,8)	
Antécédent de tuberculose n (%)		16 (5,7)	5 (0,9)	<0,001
Antécédent de paludisme n (%)		47 (16,8)	39 (7,0)	<0,001
Drépanocytose SS n (%)		0	0	-
Consommation de toxiques n (%)				
	Tabac	22 (8,1)	29 (5,2)	0,96
	Alcool	4 (1,5)	15 (2,7)	0,28 *
	Cocaïne	1 (0,37)	0	0,15 *
	Crack	1 (0,4)	0	0,15 *
	Héroïne	1 (0,4)	0	0,15 *
	Cannabis	0	2 (0,4)	0,32 *

**Tableau 2 : Antécédents généraux dans les groupes VIH+ et VIH-**

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide du test de chi2, sauf \* à l'aide du test de Fisher.

	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	p	
Gestité (moyenne +/- DS, (IC95%))	3,7 +/- 2,1 (3,5-4,0)	3,4 +/-1,8 (3,3-3,6)	0,99	
Multiparité n (%)	203 (72,5)	404 (72,1)	0,91	
Antécédent de : n (%)				
	Interruption volontaire de grossesse	136 (48,6)	176 (31,4)	<0,001
	Fausse couche spontanée précoce	60 (21,4)	136 (24,3)	0,36
	Fausse couche spontanée tardive	7 (2,5)	13 (2,3)	0,87
	Interruption médicale de grossesse	7 (2,5)	10 (1,8)	0,49
	Mort fœtale in utero	7 (2,5)	15 (2,7)	0,88
	Retard de croissance intra utérin	29 (10,4)	43 (7,7)	0,19
	Césarienne	93 (33,2)	104 (18,6)	<0,001
	Conisation	19 (6,8)	9 (1,6)	<0,001

**Tableau 3 : Antécédents gynéco-obstétricaux dans les groupes VIH+ et VIH-**

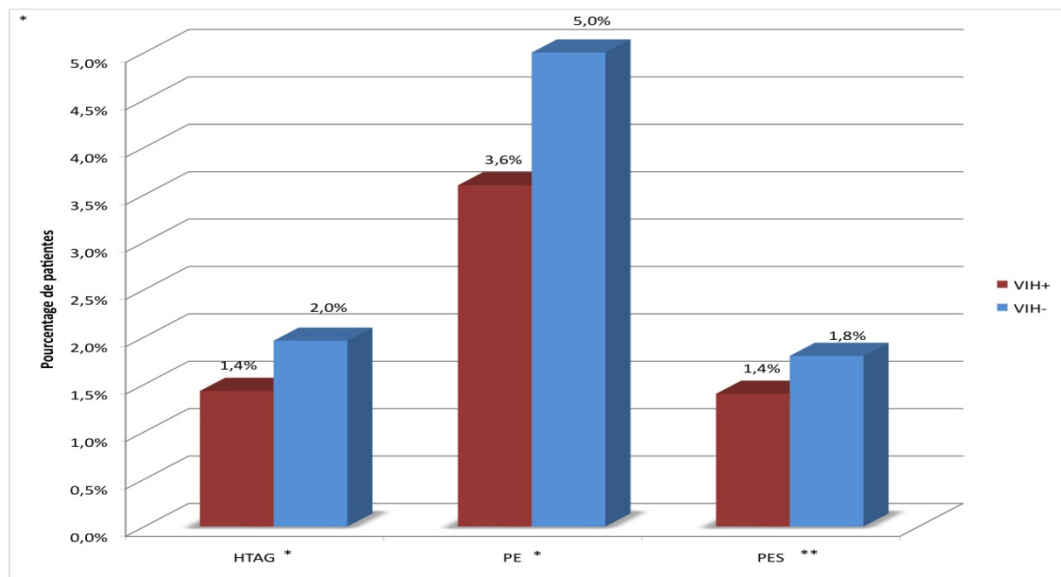
### 4.3.3. Déroulement de la grossesse actuelle

- Complications vasculo-placentaires (objectif principal de l'étude) (Figure 3).

On ne retrouve pas de différence entre les groupes VIH+ et VIH- si l'on compare la prévalence du critère composite vasculo-placentaire (association HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie <10<sup>ème</sup> percentile vasculaire) : 7,5% vs 9,8% respectivement, p=0,27 (Tableau 4).

Le groupe VIH+ présente cependant un plus grand pourcentage de patientes avec des Doppler utérins pathologiques (16,8% vs 12,5%, p=0,02).

En analyse multivariée (avec ajustement sur l'âge maternel, la parité, l'IMC, l'HTA hors grossesse et l'antécédent de PE), l'infection VIH n'est toujours pas significativement associée aux complications vasculo-placentaires pendant la grossesse (Tableau 5).



**Figure 3 : Complications vasculo-placentaires dans les groupes VIH+ et VIH-**

HTAG=Hypertension artérielle gravidique, PE=Prééclampsie, PES=Prééclampsie sévère

\* p=0.69 \*\* p=0.70

	<b>Patientes VIH + n= 280</b>	<b>Patientes VIH- n= 560</b>	<b>P</b>		
Grossesse sous Aspégic®/Kardégic® n (%)	22 (7,9)	30 (5,4)	0,16		
Complication vasculo-placentaire n (%)					
	HTA gravidique	4 (1,43)	11 (2,0)	0,69 *	
	Prééclampsie	10 (3,6)	28 (5,0)		
	Prééclampsie sévère **	4 (1,4)	10 (1,8)		0,70 *
	Doppler utérin pathologique ***	47 (16,8)	70 (12,5)		0,021
	Variable composite vasculo-placentaire ****	21 (7,5)	55 (9,8)		0,269
Terme de diagnostic de la complication vasculo-placentaire en SA (moyenne +/- DS, (IC 95%))	31,2+/-9,2 (25,7-36,8)	34,2+/-5,0 (32,4-36)	0,08		
Terme de diagnostic de la prééclampsie sévère en SA (moyenne +/- DS, (IC95%))	28,1+/-1 (25,7-30,6)	31,3+/-5,7 (25,3-37,3)	0,19		

**Tableau 4 : Complications vasculo-placentaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH-**

\* Test de Fisher

\*\* Prééclampsie sévère : HTA sévère (PAS > 160 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg) et/ou atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h) ou créatinine > 135µmol/L, ou protéinurie > 5 g/j et/ou œdème aigu du poumon et/ou barre épigastrique persistante et/ou HELLP syndrome et/ou éclampsie et/ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, ROT polycinétiques, céphalées) et/ou thrombopénie <100 G.L-1 et/ou hématome rétro placentaire (HRP) et/ou retentissement fœtal.

\*\*\* Doppler utérin pathologique : index de résistance utérin élevé d'un côté ou des deux et/ou un Notch uni ou bilatéral, contrôlé à 25 SA.

\*\*\*\* Variable composite vasculo-placentaire : association hypertension artérielle et/ou pré éclampsie et/ou hypotrophie <10<sup>ème</sup> percentile vasculaire (associé à un Doppler utérin pathologique et/ou à un IR ombilical augmenté et/ou à une complication vasculo-placentaire après élimination des autres étiologies)

	<b>ORa</b>	<b>IC 95%</b>
<b>VIH</b>		
Non	1	0,81 – 1,83
Oui	1,22	
<b>Age</b>		
<35	1	1,32 – 3,18
≥35	2,05	
<b>Parité</b>		
<2	1	0,44 – 1,02
≥2	0,67	
<b>IMC</b>		
<30	1	0,77 – 2,23
≥30	1,31	
<b>HTA (hors grossesse)</b>		
Non	1	0,37 – 3,77
Oui	1,19	
<b>Antécédent de prééclampsie</b>		
Non	1	0,84 – 3,42
Oui	1,71	

**Tableau 5 : Evaluation en analyse multivariée de l'association entre l'infection VIH et la survenue d'une complication vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10<sup>ème</sup> percentile) à partir de l'ensemble des patientes (VIH+ et VIH-)**

Les variables sur lesquelles l'ajustement a été fait étaient : âge maternel, parité, IMC, HTA hors grossesse), antécédent de prééclampsie.

- Autres complications de la grossesse

Le groupe VIH+ présente une fréquence accrue de manière significative des hospitalisations pour MAP (12,1% vs 5,5%, p=0,001) et de maturation pulmonaire par corticoïdes (10,7% vs 6,8%, p=0,049) (Tableau 6).

	<b>Patientes VIH + n = 280</b>	<b>Patientes VIH- n = 560</b>	<b>P</b>	
Grossesse spontanée n (%)	254 (90,7)	536 (95,7)	0,09	
Vomissements du premier trimestre n (%)	17 (6,1)	44 (15,7)	0,44	
Diabète gestationnel n (%)				
	Régime	19 (6,8)	43 (7,7)	0,43
	Insuline	5 (1,8)	18 (3,2)	
Cholestase aigüe gravidique n (%)	4 (1,4)	4 (0,7)	0,31 *	
Menace d'accouchement prématuré n (%)	34 (12,1)	31 (5,5)	0,001	
Terme d'hospitalisation pour MAP SA+/-DS (IC95)	30,0+/-4,3 (28,5-31,6)	30,0+/-3,6 (28,6-31,3)	0,95	
Maturation pulmonaire fœtale par corticothérapie n (%)	30 (10,7)	38 (6,8)	0,049	

**Tableau 6 : Complications autres que vasculo-placentaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH**

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide du test de chi<sup>2</sup>, sauf \* à l'aide du test de Fisher.

#### 4.3.4. Modalités de l'accouchement

Les données sur les modalités de l'accouchement sont reportées dans le tableau 7.

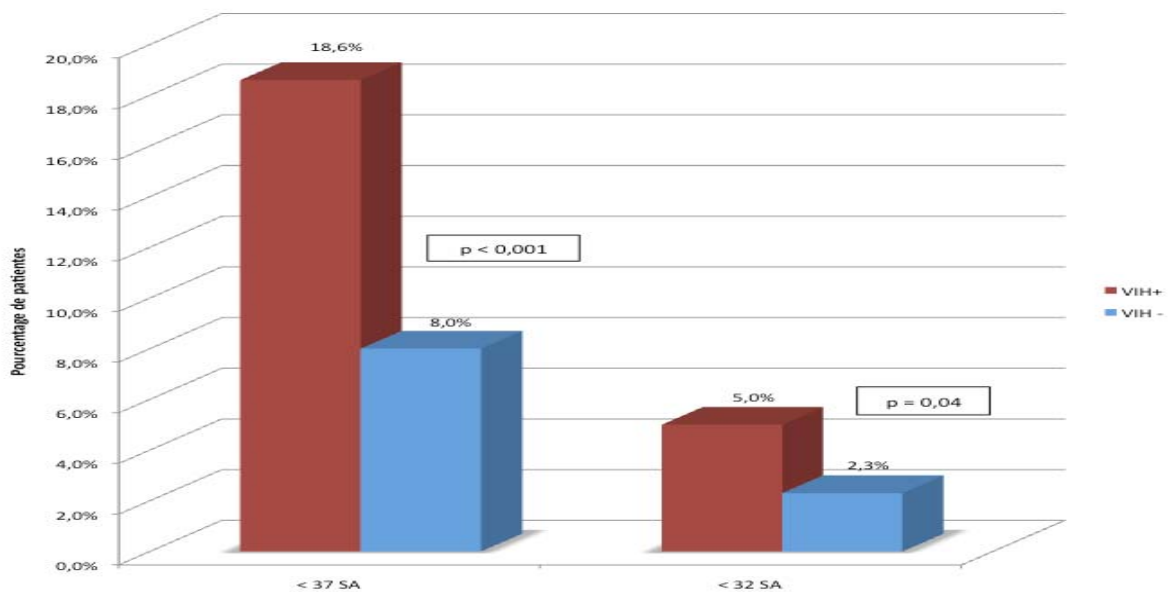
Le terme d'accouchement est plus précoce dans le groupe VIH+ que dans le groupe témoin (37,7 SA vs 39,0 SA,  $p < 0,0001$ ).

On retrouve aussi une différence entre les taux de prématurité entre les groupes VIH+ et témoins (Figure 4) :

< 37 SA : 18,6% vs 8,0%,  $p < 0,001$

< 32 SA : 5,0% vs 2,3%,  $p = 0,04$

Les patientes du groupes VIH+ ont un taux plus élevé de césarienne programmée (43,2% vs 14,1%,  $p < 0,001$ ) mais moins d'épisiotomie (14,5% vs 32,8%,  $p < 0,001$ ) sans différence entre le taux de complications périnéales (2,4% vs 2,7%,  $p = 0,85$ ).



**Figure 4 : Taux de prématurité <37SA et <32SA dans les groupes VIH+ et VIH-**

#### 4.3.5. Etat néonatal

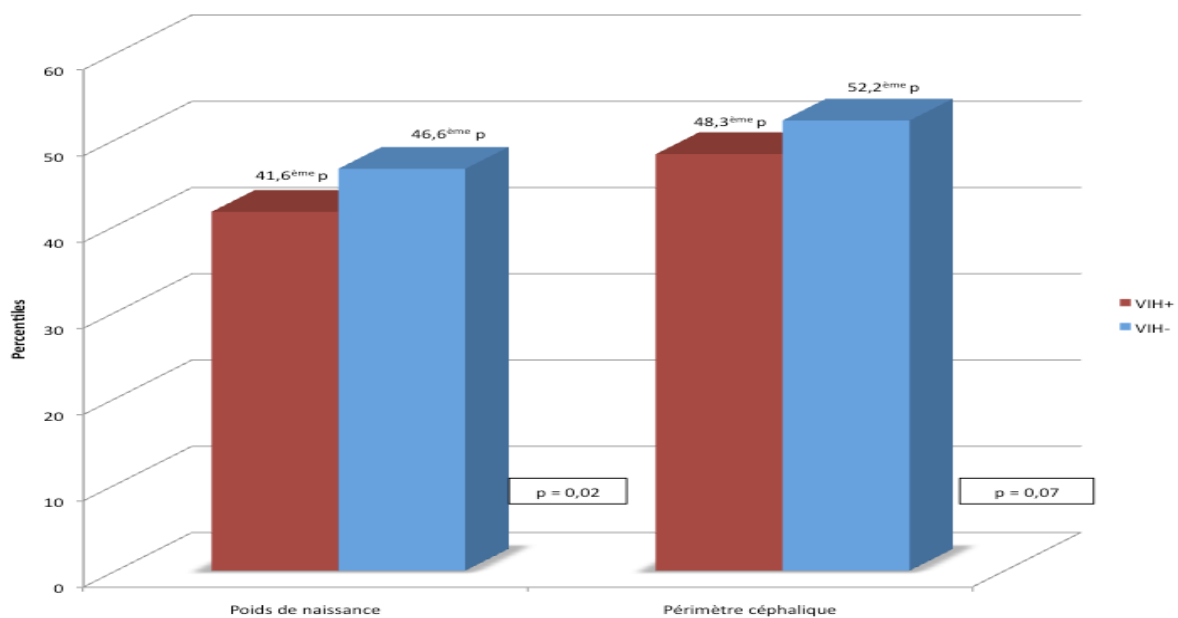
Les poids de naissance sont significativement plus petits dans le groupe VIH+, que ce soit en valeur absolue (2902g vs 3201g,  $p < 0,001$ ) ou en percentile en le rapportant au terme de naissance et au sexe de l'enfant (41,6<sup>ème</sup> percentile VS 46,6<sup>ème</sup> percentile,  $p = 0,02$ ) (Figure 5).

De même, le périmètre céphalique à la naissance est plus petit dans le groupe VIH+ en valeur absolue (34,1cm vs 34,4cm,  $p = 0,03$ ). Cette différence n'est plus significative quand on exprime le PC en percentile (48,3<sup>ème</sup> percentile VS 52,2<sup>ème</sup> percentile,  $p = 0,07$ ) (Figure 5).

Le taux de scores d'Apgar à 5 minutes inférieurs à 7 est plus élevé dans le groupe VIH+ (7,1 % vs 2,5%,  $p = 0,001$ ) mais sans différence des pH de naissance ( $p = 0,07$ ).

Le taux de décès néonatal est plus élevé dans le groupe VIH+ (3,6% vs 1,1%,  $p = 0,009$ ).

L'ensemble des données concernant l'état néonatal sont reportées dans le tableau 8.



**Figure 5 : Poids de naissance et périmètres céphaliques exprimés en percentiles (selon l'âge gestationnel et le sexe) dans les groupes VIH+ et VIH-**

	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	P
Age gestationnel à l'accouchement en SA (moyenne+/-DS, (IC95%))	37,7+/-3,2 (37,3-38,1)	39,0+/-2,3 (38,8-39,2)	<0,001
Accouchement prématuré n (%)			
<37 SA	52 (18,6)	45 (8,0)	<0,001
<32 SA	14 (5,0)	13 (2,3)	0,04
<37 SA parmi les césariennes avant travail	25/121 (20,7)	16/79 (20,2)	0,94
Voie d'accouchement en général n (%)			
Voie basse spontanée	119 (42,5)	377 (67,3)	<0,001
Voie basse instrumentale	8 (2,9)	35 (6,2)	
Césarienne avant travail	121 (43,2)	79 (14,1)	
Césarienne pendant le travail	32 (11,4)	69 (12,3)	
Voie d'accouchement des patientes avec un utérus cicatriciel n (%)			
Voie basse simple	24/93 (25,8)	29/104 (27,9)	0,001 *
Voie basse instrumentale	0	4/104 (3,8)	
Césarienne avant travail	64/93 (68,8)	50/104 (48,1)	
Césarienne pendant le travail	5/93 (5,4)	21/104 (20,2)	
Lésions périnéales parmi les patientes accouchées voie basse n (%)			
Épisiotomie	19/127 (15,0)	135/412 (32,8)	<0,001
Aucune (hormis épisiotomie)	87/127 (68,5)	267/412 (64,8)	0,65 *
Déchirure simple	37/127 (29,1)	134/412 (32,5)	
Périnée complet non compliqué	2/127 (1,6)	10/412 (2,4)	
Périnée complet compliqué	1/127 (0,8)	1/412 (0,2)	

**Tableau 7 : Modalités de l'accouchement des patientes VIH+ et VIH-**

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide du test de chi2, sauf \* à l'aide du test de Fisher.

	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	P
Sexe de l'enfant n (%)			
Fille	139 (49,6)	297 (53,0)	0,35
Poids de naissance (moyenne +/- DS, (IC95%))			
Poids de naissance en g	2902+/-705 (2819-2985)	3201+/-591 (3152-3250)	<0,001
Poids de naissance en percentile	41,6+/-28,5 (38,3-45,0)	46,6+/-28,6 (44,2-49,0)	0,02
Périmètre céphalique (moyenne +/- DS, (IC95%))			
Périmètre céphalique en cm	34,1+/-2,4 (33,8-34,4)	34,4+/-1,9 (34,3-34,6)	0,03
Périmètre céphalique en percentile	48,3+/-30,8 (44,7-52,0)	52,2+/-28,1 (49,8-54,5)	0,07
Hypotrophie n (%)			
<3 <sup>ème</sup> percentile	17 (6,1)	21 (3,7)	0,12
<10 <sup>ème</sup> percentile	45 (16,1)	67 (12,0)	0,09
Score d'Apgar < 7 à 5 minutes (%)	20 (7,1)	14 (2,5)	0,001
pH artériel à la naissance			
<7,10 n (%)	5 (1,8)	22 (3,9)	0,11
Hospitalisation de l'enfant * n (%)	46 (16,4)	66 (11,8)	0,03
Ictère néonatal (photothérapie) n (%)	22 (7,9)	71 (12,7)	0,09
Décès nouveau né n (%)	10 (3,6)	6 (1,1)	0,01

**Tableau 8 : Caractéristiques néonatales dans les populations VIH+ et VIH-**

\* Hospitalisation en néonatalogie ou réanimation néonatale.

#### 4.4. Complications de la grossesse des patientes VIH+

##### 4.4.1. Facteurs de risque de PE ou d'hypotrophie vasculaire ou de Doppler utérin pathologique ou de prématurité au sein du groupe de patientes VIH+

La prise d'un traitement ARV avant la grossesse est associée de façon non significative à l'augmentation des pathologies vasculo-placentaires, notamment l'hypotrophie d'origine vasculaire <10<sup>ème</sup> percentile (ORb=1,78, IC 95% : 0,92 – 3,46).

Une charge virale > 50 copies/ml est associée à une diminution des complications à type de PE, hypotrophie vasculaire et Doppler utérins pathologiques, mais de façon non significative.

Un taux de CD4 > 300/mm<sup>3</sup> avant et/ou en début de grossesse est associé de façon non significative à une diminution des risques de PE (ORb=0,25, IC95% : 0,05 – 1,35) et d'hypotrophie vasculaire < 10<sup>ème</sup> percentile (ORb=0,7, IC95% : 0,30 – 1,89).

Les ORb entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats sont reportés dans le tableau 9.

Une charge virale > 50 copies/ml avant la grossesse ou en début de grossesse est associée de façon significative à une diminution du taux de prématurité <37 SA (ORb=0,35, IC95% : 0,14 – 0,83 et ORb=0,32, IC95% : 0,16 – 0,65 respectivement).



	Prééclampsie	Hypotrophie < 10 <sup>ème</sup> percentile	Hypotrophie < 3 <sup>ème</sup> percentile	Doppler utérin pathologique
	ORb (IC 95%)	ORb (IC 95%)	ORb (IC 95%)	ORb (IC 95%)
Traitement anti rétroviral (Oui vs Non)				
Avant la grossesse	1,04 (0,29 - 3,68)	1,78 (0,92 - 3,46)	1,34 (0,48 - 3,71)	1,32 (0,69 - 2,51)
Premier trimestre	1,51 (0,38 - 6,00)	1,09 (0,54 - 2,14)	0,95 (0,33 - 2,762)	1,33 (0,67 - 2,63)
Traitement anti rétroviral par IP (Oui vs Non)				
Avant la grossesse	0,72 (0,18 - 2,86)	1,50 (0,78 - 2,89)	1,74 (0,63 - 4,81)	0,97 (0,50 - 1,89)
Premier trimestre	0,88 (0,25 - 3,14)	0,92 (0,48 - 1,76)	1,02 (0,36 - 2,89)	1,07 (0,56 - 2,03)
Taux de CD4 (> 300/mm <sup>3</sup> vs < 300/mm <sup>3</sup> )				
Avant la grossesse	0,25 (0,05 - 1,35)	0,74 (0,30 - 1,89)	2,85 (0,35 - 23,24)	1,11 (0,44 - 2,83)
Premier trimestre	0,60 (0,14 - 2,48)	0,78 (0,35 - 1,74)	1,70 (0,36 - 7,96)	0,78 (0,36 - 1,67)
Charge virale (> 50 copies/ml vs < 50/copies/ml)				
Avant la grossesse	0,80 (0,18 - 3,45)	0,49 (0,21 - 1,14)	0,56 (0,14 - 2,24)	0,70 (0,32 - 1,54)
Premier trimestre	0,75 (0,19 - 2,86)	0,82 (0,41 - 1,65)	0,80 (0,26 - 2,45)	0,92 (0,47 - 1,81)
Stade CDC	1,15 (0,29 - 4,47)	0,81 (0,43 - 1,53)	0,73 (0,27 - 1,98)	0,81 (0,42 - 1,58)
Aspégic®/Kardégic (Oui vs Non)	1,85 (0,63 - 5,43)	2,05 (1,03 - 4,05)	1,84 (0,62 - 5,39)	2,07 (1,03 - 4,13)
Antécédent hypertensif (Oui vs Non)	13,92 (5,97 - 32,41)	0,79 (0,47 - 1,32)	0,71 (0,30 - 1,64)	1,23 (0,76 - 2,01)

**Tableau 9 : Associations entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats exprimées en Odds Ratio bruts (ORb)**

#### 4.4.2. Facteurs de risque du critère composite vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10ème percentile) au sein du groupe de patientes VIH+

Le tableau 10 illustre le taux de complications vasculaires selon le critère composite de complications vasculo-placentaires (association HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie dans un contexte de Doppler utérins pathologiques) au sein du groupe de patientes VIH+ en fonction du traitement ARV, de la charge virale et du taux de CD4 aux différents trimestres de la grossesse, à l'accouchement et dans le post-partum.

Un traitement ARV prescrit à tout moment de la grossesse est associé à une augmentation du taux de complications vasculo-placentaires, sans que cela soit significatif.

Une charge virale > 50 copies/ml au deuxième trimestre de la grossesse est significativement associée en analyse univariée à une diminution des complications vasculo-placentaires,  $p=0,007$ . Cette tendance est retrouvée aux premier et troisième trimestres, mais de façon non significative,  $p>0,05$ .

Un taux de CD4 < 300/mm<sup>3</sup> à toutes les périodes de la grossesse tend à être associé à une augmentation des complications vasculo-placentaires, mais de façon non significative,  $p>0,05$ .

Le tableau 11 représente l'analyse multivariée de l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire (critère composite) et les paramètres immuno-viraux, avec ajustement sur l'âge.

Il n'existe pas de lien significatif entre les paramètres immuno-viraux et la survenue de complications vasculo-placentaires (critère composite).

	<b>Complication vasculaire *</b> n = 21	<b>Pas de complication vasculaire *</b> n = 259	<b>P</b>
<b>Traitement anti rétroviral n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 134	11 (52,4)	123 (47,5)	0,75
Premier trimestre n= 166	14 (66,7)	152 (58,7)	0,58
Deuxième trimestre n= 240	18 (85,7)	222 (85,7)	0,71 **
Troisième trimestre n= 265	19 (90,5)	246 (95,0)	0,12 **
<b>Traitement anti rétroviral par inhibiteur de protéase n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 101	7 (33,3)	94 (36,3)	0,72
Premier trimestre n= 144	10 (47,6)	134 (51,7)	0,61
Deuxième trimestre n= 218	14 (66,7)	204 (78,8)	0,11
<b>Taux de CD4 &lt; 300/mm<sup>3</sup> n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 38	5 (23,8)	33 (12,7)	0,17
Premier trimestre n= 54	5 (23,8)	49 (18,9)	0,75
Deuxième trimestre n= 55	5 (23,8)	50 (19,3)	0,76
Troisième trimestre n= 56	4 (19,1)	52 (20,1)	0,71 **
Accouchement n= 36	3 (14,3)	33 (12,7)	0,55 **
Post Partum n= 32	3 (14,3)	29 (11,2)	0,58 **
<b>Charge virale &gt; 50 copies/ml n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 79	4 (19,1)	75 (29,0)	0,28 **
Premier trimestre n= 122	8 (38,1)	114 (44,0)	0,54
Deuxième trimestre n= 122	3 (14,3)	119 (45,9)	0,01 **
Troisième trimestre n= 65	1 (4,8)	64 (24,7)	0,08 **
Accouchement n= 33	0	33 (12,7)	0,14 **
Post Partum n= 32	2 (9,5)	28 (10,8)	1,00 **

**Tableau 10 : Taux de complications vasculaires au sein de la population VIH+**

\* Critère composite de complications vasculo-placentaires = association hypertension artérielle gravidique et/ou pré éclampsie et/ou hypotrophie vasculaire < 10<sup>ème</sup> percentile (hypotrophie dans un contexte de Doppler utérin pathologique et/ou Doppler ombilical pathologique et/ou contexte vasculaire après élimination des autres étiologies)

\*\* Test de Fisher

	<b>ORa</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Age</b>		
< 35 ans	1	1,37 – 6,94
≥ 35 ans	3,08	
<b>CD4 à la conception</b>		
> 300 /mm <sup>3</sup>	1	0,33 – 1,72
≤ 300 /mm <sup>3</sup>	0,75	
<b>Charge virale à la conception</b>		
< 50 copies/ml	1	0,49 – 2,84
≥ 50 copies/ml	1,18	
<b>Traitement ARV avant la grossesse</b>		
Non	1	0,41 – 2,55
Oui	1,02	

**Tableau 11 : Analyse multivariée de l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire (critère composite) et les paramètres immuno-viraux.**

Critère composite de complications vasculo-placentaires = association hypertension artérielle gravidique et/ou pré éclampsie et/ou hypotrophie vasculaire < 10<sup>ème</sup> percentil

## 5. Discussion

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'incidence des complications vasculo-placentaires pendant la grossesse chez des patientes VIH+ et VIH-. Nous ne retrouvons pas de différence significative des taux d'HTAG, de PE ou de RCIU vasculaire après comparaison des grossesses de 280 patientes VIH+ et de 560 patientes VIH- appariées selon l'âge, la parité et l'origine géographique.

Les études à ce sujet sont discordantes et il est souvent difficile de distinguer ce qui est une conséquence directe de l'action du VIH, de ce qui est une complication du traitement antirétroviral [32].

Les études comparant des patientes VIH+ non traitées à des patientes VIH- (Tableau 12) ne mettent pas en évidence de différence significative de taux de prééclampsie entre les deux groupes [27, 33-36]. Elles sont issues de cohortes anciennes ou bien de régions dans lesquelles la prise en charge des patientes enceintes séropositives pour le VIH est difficile à mettre en place. Les données y sont malheureusement parfois incomplètes et difficilement interprétables. Par exemple Frank et al. retrouvent dans une étude portant sur 704 patientes VIH+ non traitées et 1896 patientes VIH- des taux d'éclampsie et/ou de PE non significativement différents entre les groupes VIH+ (5,7%) et VIH- (5,2%),  $p=0,61$ , mais toutes les données concernant la sévérité de l'infection ne sont pas disponibles [35].

La plupart des études récentes considèrent des patientes VIH+ prises en charge avec un traitement pendant la grossesse (Tableau 13) et les données y sont contradictoires [20, 21, 27-29, 37, 38].

Certaines études incriminent les ARV, et plus particulièrement HAART, dans la pathogénèse de la PE [27, 28]. Wimalasundera et al. publient en 2002 dans le Lancet une étude de cohorte portant sur 137 patientes infectées par le VIH (dont 61 sans ARV) et 214 patientes

VIH-. Le taux de PE est significativement plus élevé dans le groupe de patientes VIH+ traitées par HAART que dans les groupes de patientes VIH+ non traitées ou traitées par mono/bi thérapie [27]. En 2006, Suy et al. montrent à partir d'une cohorte de 472 patientes VIH+ et de 8768 patientes VIH- qu'un traitement type HAART est associé à un taux de PE supérieur à celui de la population témoin non VIH [28].

Pour d'autre, le taux de PE est plus bas [21, 29] ou identique [27, 37] chez des patientes VIH+ traitées par HAART que chez des patientes VIH-. En 2004, Mattar et al., dans une étude portant sur 123 patientes VIH+ traitées (mono thérapie ou HAART) et 1708 patientes VIH-, montrent un taux de PE significativement plus bas dans le groupe VIH+ traité (0,8%) que dans le groupe VIH- (10,6%),  $p=0,002$ . Ce résultat est totalement discordant avec les données de Suy, mais il existe dans cette étude un biais quant à l'origine géographique de patientes inégale dans les deux groupes [29]. En 2007, Boer et al. publient une étude portant sur 143 patientes VIH+ traitées intensivement et 196 patientes VIH- avec des taux de PE de 2% et 1% respectivement, sans différence significative [30].

Notre étude est rétrospective et présente les biais inhérents à ce type de méthode. Cependant, nos deux groupes sont comparables en ce qui concerne les principaux antécédents et caractéristiques démographiques tels que l'âge (critère d'appariement), le poids et l'IMC avant la grossesse, l'origine géographique (critère d'appariement), la parité (critère d'appariement), les antécédents personnels d'hypertension, de néphropathie, de diabète et la consommation de drogue. Les patientes ont été régulièrement suivies pendant la grossesse avec une prise en charge homogène du VIH en raison de la période d'inclusion courte : de 2006 à 2010. L'effectif de notre étude est au final légèrement supérieur au nombre de sujets nécessaires calculé avant inclusion. A noter que dans notre étude, 85,7% de patientes sont originaires d'Afrique noire, ce qui est expliqué d'une part par une plus forte prévalence de l'infection VIH dans cette région du globe [1] et d'autre part par la proximité de notre centre du lieu de résidence d'une grande communauté africaine.

Les connaissances physiopathologiques de l'impact du VIH et des ARV sur la grossesse confortent nos résultats :

L'origine de la PE est multifactorielle et le rôle du système immunitaire comme facteur étiologique proposé par Need en 1975 [39] puis largement développé [40-42], est maintenant certain. On peut ainsi considérer la PE comme une réponse inflammatoire maternelle généralisée et excessive [18]. Une dépression de l'immunité lors de l'infection par le VIH pourrait alors entraîner une inhibition de cette réponse immunitaire excessive et par ce biais réduire le risque de PE observé dans certaines études [32].

Cette théorie est confortée par les résultats de notre étude qui suggère que des charges virales élevées (> 50 copies/ml) sont systématiquement associées, mais de façon non significative, à un effet protecteur des complications à type de PE, hypotrophie vasculaire et Doppler utérins pathologiques.

Notre étude montre qu'au sein de la population VIH+, un taux de CD4 < 300/mm<sup>3</sup> à toutes les périodes de la grossesse tend à être associé à une augmentation des complications vasculo-placentaires, mais de façon non significative. L'analyse de la littérature conforte ce résultat. Du point de vue immunitaire, la grossesse normale est associée à une transition de l'immunité maternelle prédominante Th1 vers Th2, une persistance de l'immunité Th1 entraînant une réponse inflammatoire vers le fœtus et son rejet [43]. Les taux sanguins maternels de cellules immunitaires régulatrices, telles que CD4+ FOXP3+, sont normalement augmentés pendant la grossesse pour limiter le rejet du fœtus [44]. Leur diminution est alors associée à une persistance des phénomènes de rejet du fœtus et à la pré éclampsie [45, 46].

Une étude portant sur 1331 patientes VIH+ et 534 patientes VIH- indique qu'un taux de CD4 <200/μl est associé de façon indépendante à un plus fort risque de lésions vasculaires carotidiennes (OR 2,00 - IC95% 1.22-3.28) sans relation avec un type de traitement ARV particulier [47]. Baker et Savvidou ne trouvent quant à eux pas de corrélation entre taux de CD4

et lésion vasculaire [48, 49], mais Savvidou précise que le résultat doit être interprété avec prudence en raison du taux de CD4 globalement élevé dans son étude (>250 cellules/ $\mu$ l) [49].

On aurait pu supposer qu'un taux de CD4 élevé soit en rapport avec une augmentation de pathologies vasculo-placentaires, quand l'on sait que la présence de CD4 fonctionnels participe à l'activation de cellules endothéliales et musculaires lisses artérielles humaines par le VIH [50, 51]. Mais cela n'est pas confirmé par la pratique clinique.

Toutes ces données insistent sur la nécessité d'inclure systématiquement les taux de CD4 dans les études portant sur la PE et le VIH, ce qui n'est pas toujours réalisé [35].

On suspecte aussi que le virus lui-même soit directement responsable d'une dysfonction vasculaire favorisant la PE.

Ainsi, les cellules musculaires lisses artérielles humaines peuvent être activées par la gp120, une glycoprotéine d'enveloppe du VIH, au moyen des deux co-récepteurs CXCR4 et CCR5 et de la présence de CD4 fonctionnels [50]. Le facteur tissulaire alors synthétisé est responsable de l'initiation de la cascade de coagulation [50].

Les cellules endothéliales humaines peuvent aussi être directement activées par les protéines virales gp120 et Tat (transactivateur de la réplication virale) [51]. L'action synergique de ces protéines et de cytokines inflammatoires aboutit à l'activation endothéliale, l'apoptose ou la prolifération tissulaire [51]. Il existe, en dehors de tout traitement, une corrélation significative entre les taux de marqueurs de l'activation vasculaire (soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM)-1 et facteur Von Willebrand) et la charge virale [52].

Ces données physiopathologiques sont appuyées par les résultats publiés en 1993 de l'autopsie de 8 jeunes patients infectés par le VIH, non traités et sans pathologie cardiovasculaire. L'examen anatomopathologique des artères coronaires montrait alors une athérosclérose majeure et une fibrose de la média très probablement attribuables à l'action du virus [53]. Plus récemment, 3 études mettent en évidence par mesures échographique et Doppler

une dysfonction vasculaire chez des patients VIH+ traités ou non par rapport à des patients VIH- [48, 54, 55].

Notre étude met en évidence un taux de Doppler utérins pathologiques plus important dans le groupe VIH+ (16,8% vs 12,5%,  $p=0,02$ ) après contrôle à 25 SA, ce qui est associé à une augmentation du risque de complications vasculaires [56]. Une étude portant sur 76 patientes VIH+ enceintes, couplée avec 2280 patientes VIH- enceintes n'a pas trouvé de différence significative entre les index de pulsatilité des artères utérines des patientes des deux groupes mesurés entre 11+0 SA et 13+6 SA, ni au sein du groupe VIH+ selon les types de traitements pris à cette période (HAART +/- IP +/- INNTI ou monothérapie) [49]. Les auteurs attribuent ce résultat soit à une absence d'effet du virus sur les artères utérines ou soit à une compensation de la rigidification artérielle par l'effet vasodilatateur des œstrogènes pendant la grossesse [49]. Cette absence de différence pourrait aussi être expliquée par le terme trop précoce de réalisation des Doppler utérins.

Une des hypothèses avancées pour expliquer la majoration du risque de PE par HAART serait sa toxicité directe sur le foie, avec une perturbation de la sécrétion de retinol-binding protein (RBP) et une diminution des concentrations sanguines de rétinol ou vitamine A [22].

Le taux sanguin de RBP4, la forme plasmatique de RBP [57], semble stable au cours de la grossesse normale [58-63] et ses variations de taux pendant la PE restent discutées : augmentation [64] d'autant plus importante que la PE est diagnostiquée avant 37 SA (10257,6 ng/ml vs 9080,9 ng/ml pour une grossesse normale,  $p=0,002$ ) [62], stabilité [63, 65] ou diminution [66].

Le taux sanguin maternel de vitamine A est quant à lui en effet significativement plus bas chez les patientes prééclamptiques que chez les patientes avec une grossesse normale ou non enceintes [67]. Sa dégradation pourrait refléter le processus de stress oxydatif, un des composants de la physiopathologie de la PE [68]. On note que la supplémentation systématique en vitamine A de ces patientes, pour servir de tampon pour les radicaux libres toxiques [69]



augmentés pendant les phénomènes de PE [70] est une question très débattue [71, 72]. Ce serait potentiellement délétère en augmentant le taux de transmission materno-fœtale du VIH [71], notamment par stimulation de la réplication du VIH [73].

Certains ARV passent la barrière placentaire et entraînent des complications [74] telles que des mutations de l'ADN mitochondrial fœtal par inhibition ou diminution de l'affinité de la gamma-polymérase aboutissant à une dysfonction mitochondriale et à un stress oxydatif [5, 75].

Wolf et al. montrent cependant qu'un traitement ARV (association contenant ou non des IP ou INNTI) permet de réduire en 5 à 13 mois les taux sanguins de marqueurs de l'activation endothéliale (soluble vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1, et von Willebrand factor) [52].

Prééclampsie : patientes VIH+ non traitées VS patientes VIH-									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ non traitées	Nombre de patientes VIH-	Conclusion	Détail
Patil [33]	2011	AIDS Care	Rétrospective	Inde	342	212	130	=	9,4% vs 6,2%, p=0,28
Kourtis [34]	2006	AIDS	Rétrospective	Etats Unis	4289490	6143	4283347	=	9,9% vs 7,3%, aOR : 1.13 IC95% (0.82–1.56)
Franck [35]	2004	Obstet Gynecol	Rétrospective	Afrique du Sud	2600	704	1896	=	5,7% vs 5,2%, p=0,61
de Groot [36]	2003	Int J Gyn Obst	Prospective	Afrique du Sud	251	81	170	=	43,2% vs 35,9% vs p=0,26
Wimalasundera [27]	2002	Lancet	Rétrospective	Angleterre	275	61	214	=	0% vs 6%, p=0,07

**Tableau 12 : Revue de la littérature sur le taux de prééclampsie entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH-**

= : Pas de différence significative de taux de prééclampsie entre les groupes VIH+ non traitées et VIH-

**Pré-éclampsie : patientes VIH+ traitées**

Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ traitées	Groupe témoin	Conclusion	Détail
Boyajian [37]	2012	J Obstet Gyn Can	Rétrospective, Cohorte	Canada	364	91 HAART	273 VIH-	=	3.3% vs. 5.1%; aOR 0.59; IC95% (0.11- 3.08)
Patel [20]	2010	J of Infect Disease	Cohorte prospective	Etats Unis Porto Rico	777	558 ARV + IP	219 ARV - IP	=	HTAG : 3% vs 4%, p=0,55
Haeri [21]	2009	AJOG	Cohorte, Rétrospective	Etats Unis	453	151 HAART	302 VIH-	↘	6% vs 12%, p=0,04, aOR : 0.55 IC95% (0.26-1.2)
Boer [30]	2007	BJOG	Cohorte	Pays-Bas	241	143 +/- HAART	98 VIH-	=	2% vs 1%, p>0,05
Bodkin [38]	2006	J Of Clin Nursing	Rétrospectif	Afrique du Sud	313	212 VIH+ +/- ARV	101 VIH-	↗	16,98% vs 9,90%, p=0,06
Suy [28]	2006	AIDS	Cohorte	Espagne	9240	472 VIH+ +/- ARV	8768 VIH-	↗	aOR, 4.9; IC95% (2.4–10.1)
Mattar [29]	2004	Eur J Of Obst Gyn	Rétrospectif	Brésil	1831	123 Mono ou HAART	1708 VIH-	↘	0,8% vs 10,6%, p=0,0017
Wimalasundera [27]	2002	Lancet	Rétrospective	Angleterre	137	76 HAART	61 VIH+ ARV-	↗	11% vs 0%, p=0,0087
					153	76 HAART	77 Mono ou bi ARV	↗	11% vs 1%, p=0,018
					290	76 HAART	214 VIH-	=	11% vs 6%, p=0,2

**Tableau 13 : Revue de la littérature sur les taux de prééclampsie dans des populations de patientes VIH+ traitées**

↗/↘/= : augmentation/diminution/ pas de différence significative du taux de prééclampsie

Notre étude relève dans le groupe VIH+ une diminution significative des poids de naissance (2902g vs 3201g,  $p < 0,001$ ) et des percentiles des poids de naissance rapportés au terme et au sexe (41,6<sup>ème</sup> percentile vs 46,6<sup>ème</sup> percentile,  $p = 0,02$ ). Le problème récurrent rencontré dans l'analyse de la littérature sur la question de la relation entre RCIU, VIH et ARV est la présence de nombreux facteurs confondant non ou improprement pris en compte. Nous reportons dans les tableaux 15 et 14 les études évaluant le poids de naissance des enfants de patientes VIH + selon que ces dernières bénéficient [16, 19-21, 24, 25, 37, 38, 76-80] ou non [6, 33, 81-86] d'un traitement ARV.

Selon une étude de 2009, le traitement HAART est associé à une diminution significative du poids de naissance avec une relation linéaire entre le rapport dosage maternel/dosage fœtal et le poids pour certaines molécules (Nevirapine, Nelfinavir, Atazanavir et Lopinavir) [23]. Cependant, une étude rétrospective française, menée à partir de la cohorte de l'enquête périnatale française (EPF), portant sur 9129 enfants nés de mère VIH traitées ne retrouve pas de différence entre les cas traités par monothérapie entre 1999 et 2004 et ceux traités intensivement entre 2005 et 2006 [19].

Les autres facteurs associés à un retard de croissance sont : un taux bas de CD4 [79, 87, 88] justifiant l'introduction d'un traitement antirétroviral, l'utilisation de drogues [78, 79, 85, 87, 89-92], le paludisme et l'anémie [93]. On ne relève dans notre étude que peu de consommatrices de drogues et notamment peu de patientes tabagiques par rapport à la population française pendant la grossesse (<10% vs 17%) [94]. Cette donnée est importante, car l'utilisation de drogues et le tabagisme sont souvent des facteurs confondants dans des études internationales concernant le VIH et la grossesse [16, 21, 78, 85, 87, 91].

RCIU : patientes VIH+ non traitées VS patientes VIH-									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ non traitées	Nombre de patientes VIH-	Conclusion	Détail
Patil [33]	2011	AIDS Care	Rétrospective	Inde	342	212	130	=	PPAG : 10,4%vs13,1%, p=0,45
									PPN : 31,1% vs 36,9%, p=0,27
Iroha [81]	2007	West Afr J Med	Prospective	Nigeria	262	132	130	↗	PPN: OR5.77, IC95% (2.19-16.80)
Kalanda [82]	2005	Arch Dis Child Fetal Neonatal	Prospective	Malawi	621	159	462	↗	PPAG : aOR : 1.76 IC95% (1.04-2.98)
Castetbon [84]	1999	Journal of Tropical Ped	Prospective	Rwanda	371	177	194	=	p=0,61
Taha [6]	1995	Int J of Epidemio	Prospective	Malawi	1385	-	-	↗	7.7% versus 4.4%, p = 0.02
Bulterys [83]	1994	Pediatr Infect Dis J	Prospective	Rwanda	627	318	309	↗	PN : 2706g vs 2825g; p = 0.002
Maas [85]	1990	Monatsschr Kinderheilkd	Prospective	Allemagne	54	17	37	003D	p>0,05
Johnstone [86]	1988	BMJ	Retrospective	Ecosse	114	50	64	=	p>0,05

**Tableau 14 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie entre des patientes VIH+ non traitées et VIH-**

↗: augmentation significative du taux de retard de croissance et/ou de petit poids de naissance dans le groupe de patientes VIH+ non traitées

= : pas de différence significative des taux des retard de croissance et/ou de petit poids de naissance entre les deux groupes

PPAG : petit poids pour l'âge gestationnel, PPN : petit poids de naissance, PN : poids de naissance

RCIU : patientes VIH+ traitées									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ traitées	Groupe témoin	Conclusion	Détail
Boyajian [37]	2012	J Obstet Gynaecol Can	Rétrospective, Cohorte	Canada	364	91 HAART	273 VIH-	=	PPAG 20%vs9%aOR 2.08,IC95%(0.89-5.24)
								↗	PPN 20%vs10%;aOR 2.9 IC95% (1.47-5.78)
Joseph [76]	2011	J Coll Phys Surg Pak	Cohorte	Nigeria	249	HAART	VIH+ non traité	↘	RCIU : 6,3% vs 20.5%, p = 0.003 PPN : p<0,05
Rudin [16]	2011	HIV Med	Cohorte	Suisse	1033	409 HAART	624 VIH+ non traitées	=	2.9 kg (2.6–3.2) vs 3.1 kg (2.8–3.4), p>0,05
					771	147 mono ou bi ART	624 VIH+ non traitées	=	2.9 kg (2.6–3.3) vs 3.1 kg (2.8–3.4), p>0,05
Patel [20]	2010	The J of Infect Disease	prospective	Etats Unis	777	558 ARV + IP	219 ARV - IP	=	OR : 1.36, IC95% (0.76–2.44)
Machado [24]	2009	Sex Transm Infect	Prospective	Brésil	696	130 ARV <conception	566 ARV >conception	↗	PPN 33.3% vs. 16.5%; p = 0.0002
					304	99 HAART avant conception	205 HAART après conception	↗	PPN 24%vs10%aOR: 3.6; IC95%:(1.7–7.7)
Briand [19]	2009	AIDS	Cohorte	France	5376	3644 HAART	1732 Monothérapie	=	3,9%vs4,0%, aOR 1.04 IC95% (0.77–1.42)
Haeri [21]	2009	AJOG	Cohorte, Retrospective	Etats Unis	453	151 HAART	302 VIH-	↗	PPAG : 13% vs 6%, p=0,03, aOR : 1.8 IC95%: (0.89 to 3.7)
								=	PPN : 7% vs 3, p=0,14
Areechokchai [77]	2009	The Open AIDS J	Cohorte	Thaïlande	206	164 ARV initié pendant la grossesse	42 ARV pendant accouchement	=	PPN : 19% vs ? %, p=0,065
Florida [78]	2008	HIV Clin Trials	Cohorte	Italie	1200	600 VIH+ ac ARV	600 VIH-	↗	PPN : 2799g vs. 2887g ; p=.007 PPAG : Z score : -0.430vs.-0.222; p=0 .001
Iqbal [79]	2008	Am J Perinatol			191	93 ARV + IP	98 ARV - IP	↗	SGA : 29% vs 15,3%, p=0,02
Boer [30]	2007	BJOG	Cohorte	Pays-Bas	241	143 +/- HAART	98 VIH-	=	SGA : OR 1.85; IC95% (0.77–4.44)
Cotter [25]	2006	The J Of InfectDisease	Cohorte	Etats Unis	207	134 ARV + IP	373 ARV - IP	=	17,3% vs 15,9% aOR : 0.8 IC95% (0.4–1.9)
Bodkin [38]	2006	J Of Clinical Nursing	Rétrospectif	Afrique du Sud	313	212 VIH+ +/- ARV	101 VIH-	↗	RCIU : 4,72% vs 0%, p=0,03 PN : 2969,98g vs 3138,43g, p=0,01
								=	RCIU : 16% vs 16%, p=1
Tuomala [80]	2002	N Eng J Med	Cohorte	Etats Unis	3266	2123 ARV+	1143 VIH+ ARV-	=	RCIU : 16% vs 16%, p=1

**Tableau 15 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie chez des patientes VIH+ traitées**

↗/↘: augmentation/diminution significative du taux de retard de croissance intra utérin et/ou de petit poids de naissance dans le groupe VIH+ traitées  
 = : pas de différence significative des taux des retard de croissance et/ou de petit poids de naissance entre les deux groupes  
 PPAG : petit poids pour l'âge gestationnel, PPN : petit poids de naissance, PN : poids de naissance

Nous trouvons un taux plus important de prématurité < 37 SA (18,6% vs 8,0%,  $p < 0,0001$ ) et < 32 SA (5% vs 2,3%,  $p = 0,04$ ) dans la population VIH+, ce qui est en accord avec l'analyse de la littérature. Ces données concernant la prématurité et le VIH sont à prendre en compte car elles constituent un biais dans de nombreuses études sur le RCIU qui considèrent le poids de naissance sans le rapporter au terme. Nous reportons dans les tableaux 17 et 16 les études évaluant le risque de prématurité des enfants de patientes VIH + selon que ces dernières bénéficient [16, 17, 20, 21, 24, 25, 37, 38, 76, 77, 80, 95] ou non [6, 33, 34, 36, 83, 86] d'un traitement ARV.

De nombreuses études alertent sur l'association entre la prescription de HAART [16, 17], notamment en péri-conceptionnel et le risque accru d'accouchement prématuré et donc de petit poids de naissance [24]. Boer et al. trouvent une augmentation significative du taux de prématurité dans le groupe VIH+ traité par rapport au groupe VIH- et ce d'autant plus qu'un traitement par HAART a été instauré avant 13 SA [30]. Mais Joseph et al. [76] montrent une plus grande proportion de prématurité et de petit poids de naissance dans le groupe de patientes non traitées par rapport au groupe de patientes sous HAART depuis le début de la grossesse ; on note que ce résultat est discutable car les patientes traitées par HAART avaient un meilleur suivi tout au long de leur grossesse. Les inhibiteurs de protéase ne semblent pas être associés de façon spécifique à un risque d'accouchement prématuré [20] même si certaines études plus anciennes pouvaient le laisser penser [25, 26].

Les autres principaux facteurs associés à la prématurité sont : le niveau socio économique, le suivi des patientes pendant la grossesse [33, 77, 96] et une consommation de tabac et de cocaïne [21].

Prématurité : patientes VIH+ non traitées VS patientes VIH-									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ non traitées	Nombre de patientes VIH-	Conclusion	Détail
Patil [33]	2011	AIDS Care	Rétrospective	Inde	342	212	130	=	13,7% vs 12,3%, p=0,72
Kourtis [34]	2006	AIDS	Rétrospective	Etats Unis	4289490	6143	4283347	↗	18,6% vs 10,6%, aOR : 1.19 IC95% (1.01–1.41)
de Groot [36]	2003	Int J Gyn Obst	Prospective	Afrique du Sud	251	81	170	=	67,1% vs 63,3%, p=0,56
Taha [6]	1995	Int J of Epidemio	Prospective	Malawi	1385	-	-	↗	12.7% versus 3.8%, p < 0.001
Bulterys [83]	1994	Pediatr Infect Dis J	Prospective	Rwanda	627	318	309	=	p>0,05
Johnstone [86]	1988	BMJ	Retrospective	Ecosse	114	50	64	=	p>0,05

**Tableau 16 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH-**

↗: augmentation du taux de prématurité dans le groupe de patientes VIH+ non traitées

= : pas de différence significative des taux de prématurité entre les deux groupes



Prématurité : patientes VIH+ traitées									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ traitées	Groupe témoin	Conclusion	Détail
Boyajian [37]	2012	J Obstet Gynaecol Can	Rétrospective, Cohorte	Canada	364	91 HAART	273 VIH-	=	15.6% vs. 11.4% aOR 1.70, IC95% (0.79-3.66)
Joseph [76]	2011	J Coll Physicians Surg Pak	Cohorte	Nigeria	249	HAART	VIH+ non traitées	↘	9,8% vs 25.0%, p = 0.005
Powis [95]	2011	J of Inf Diseases	Prospec, Randomisée	Botswana	530	267 HAART, IP +	263 HAART, IP-	↗	21.4% vs 11.8%, p = .003
Rudin [16]	2011	HIV Med	Cohorte	Suisse	1033	409 HAART	624 VIH+ non traitées	↗	24% vs 15%, p<0,001 OR : 1.8 IC95% (0.85–3.6)
					771	147 mono ou bi ART	624 VIH+ non traitées	↗	20% vs 15%, p<0,001 OR : 2.5 IC95% (1.4–4.3)
Townsend [17]	2010	BJOG	Méta analyse, 3 études cohorte	Etats Unis Europe	19585	9005 HAART	1481 Bithérapie	↗	OR : 1,5, IC95% (1.19–1.87)
Patel [20]	2010	The J of Infect Disease	Cohorte prospective	Etats Unis	777	558 ARV + IP	219 ARV - IP	=	OR 1.22; IC95% (0.70–2.12)
Machado [24]	2009	Sex Transm Infect	Prospective	Brésil	696	130 ARV <conception	566 ARV >conception	↗	26.3% vs. 17.7%; p = 0.09
					304	99 HAART avant conception	205 HAART après conception	↗	20,2% vs 10,2%, p = 0.009 aOR: 5.0; IC95% (1.5 – 17.0)
Haeri [21]	2009	AJOG	Cohorte, Rétrospective	Etats Unis	453	151 HAART	302 VIH-	=	Total : 18% vs 12%, p=0,09
								↗	Spontanée : 17% vs 8% aOR 2.27 IC95% (1.2-4.3)
Areechokchai [77]	2009	The Open AIDS J	Cohorte	Thaïlande	206	164 ARV initié pendant la grossesse	42 ARV pendant accouchement	↘	6,9% vs 19%, p=0,02
Boer [30]	2007	BJOG	Cohorte	Pays-Bas	241	143 +/- HAART	98 VIH-	↗	18% vs 9%, p=0,03
Cotter [25]	2006	The J Of Infect Disease	Cohorte	Etats Unis	207	134 ARV + IP	373 ARV - IP	↗	36,6% vs 27,1%, aOR : 1.8 IC95% (1.1–3.0)
Bodkin [38]	2006	J Of Clinical Nursing	Rétrospectif	Afrique du Sud	313	212 VIH+ +/- ARV	101 VIH-	↗	37,9 SA vs 38,5 SA, p=0,03
Tuomala [80]	2002	N Eng J Med	Cohorte	Etats Unis	3266	2123 ARV+	1143 VIH+ ARV-	=	16% vs 17%, p>0,05

**Tableau 17 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité chez des patientes VIH+ traitées**

↗/↘: augmentation/diminution du taux de prématurité dans groupe de patientes VIH+ traitées par rapport au groupe témoin.

Les autres données, plus générales, retrouvées par notre étude sont celles retrouvées dans la littérature :

Parmi la population VIH+, 42,5% ont eu leur diagnostic de séropositivité posé au décours d'un dépistage systématique organisé pendant une grossesse (27,1% pendant une grossesse antérieure et 15,4% pendant cette grossesse). Cela conforte les recommandations actuelles d'obligatoirement proposer le dépistage pendant toute grossesse et devrait inciter les médecins à davantage en faire l'information puisqu'en 2010 près de 27% des femmes enceintes n'avaient pas bénéficié de cette sérologie [94].

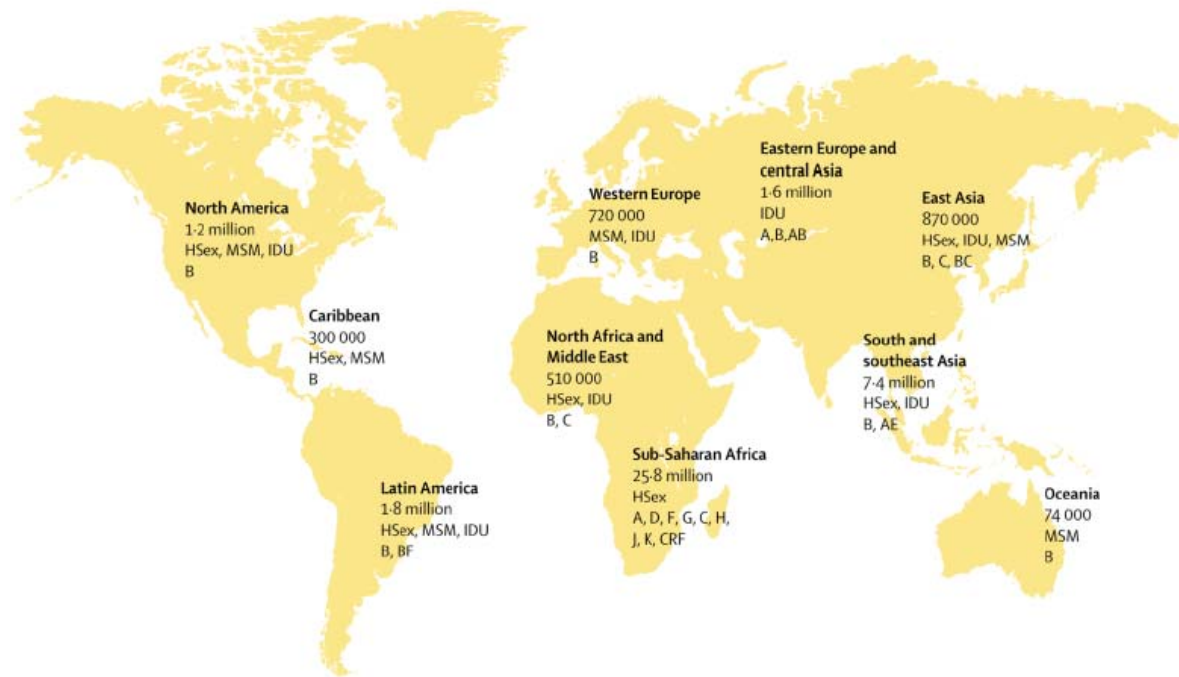
Dans notre étude, les patientes VIH+ ont significativement plus d'antécédents de conisation (6,8% vs 1,6%,  $p < 0,001$ ), ce qui est explicable par l'histoire naturelle de l'infection human papilloma virus chez une patiente VIH+ [97], d'interruption volontaire de grossesse (48,6% vs 31,4%,  $p < 0,001$ ), ce qui peut être corrélé dans la littérature à un mauvais suivi du VIH [98] et de césarienne (33,2% vs 18,6%,  $p < 0,001$ ) en raison des recommandations pour prévenir la transmission materno-fœtale [99].

Lors d'un accouchement voie basse, le taux d'épisiotomie est significativement plus bas dans le groupe VIH+ que dans le groupe VIH- : 15,0% vs 32,8%,  $p < 0,0001$ , sans augmentation du taux de lésions périnéales. Ces données sont aussi retrouvées par Azria et al. qui relie ces taux à un excès d'épisiotomie dans les populations VIH- [100]. La pratique de l'épisiotomie n'est réalisée chez les patientes VIH+ qu'en cas d'extrême nécessité pour limiter le risque de transmission materno-fœtale du VIH

## **6. Conclusion**

Dans notre étude, la prévalence des complications vasculo-placentaires n'est pas plus importante chez les femmes infectées par le VIH que chez celles qui ne le sont pas. Le VIH semble tout de même avoir un impact sur la grossesse, puisqu'un taux bas de CD4 ( $<300/\text{mm}^3$ ) et une charge virale indétectable ( $<50$  copies/ml) en début de grossesse tendent à être associés à une augmentation du risque de prééclampsie. Ces données sont confortées par l'analyse de la physiopathologie du VIH sur l'immunité et le système vasculaire. En revanche, le traitement antirétroviral n'est pas associé aux complications vasculo-placentaires. En analyse secondaire, les patientes VIH+ traitées ont un risque significativement supérieur d'accouchement prématuré et d'hypotrophie. Ces données, qui rejoignent celles de la littérature, devront faire l'objet d'une analyse ultérieure dans une étude dédiée.

## 7. Annexes



### Annexe i : Répartition mondiale de l'infection par le VIH, mode de transmission et sous-type VIH (Simon et al. [1])

HSex=hétérosexuelle. MSM=homosexuelle masculine. IDU=Injection de drogues intraveineuses.

Il s'agit d'une banque de données constituée en 1994 dont les informations proviennent de dossiers obstétricaux anonymisés issus de maternités volontaires, publiques ou privées, de toutes les régions de France métropolitaine ou des DOM-TOM, faisant parvenir, chaque année, au minimum un mois de leurs données (209 maternités ont participé à ce réseau depuis sa création). Afin d'exploiter des données récentes, seules celles de 1999 à 2005 ont été retenues pour le calcul.

Les critères d'inclusion sont : enfants dont l'âge gestationnel est compris entre 24 et 42SA et grossesses uniques et multiples. Les critères d'exclusion sont : enfants porteurs d'une malformation congénitale, enfants mort-nés, enfants dont le sexe est non déterminé ou non renseigné.

Le calcul porte au final sur 203 062 dossiers pour le poids, 172 016 pour la taille et 168 100 pour le périmètre crânien.

Le poids moyen et son écart-type sont calculés pour chaque âge gestationnel (en semaines d'aménorrhées (SA)) chez les garçons et chez les filles. La normalité est vérifiée pour chaque sous-échantillon. Pour modéliser le poids moyen et son écart type, une régression polynomiale et pondérée est effectuée pour ces deux mesures. Le Z score est calculé à partir de ces modèles.

Soit PO le poids observé, PP le poids prédit et ETP l'écart type prédit :

- $Z \text{ score} = (PO - PP) / ETP$ .
- $\text{centile} = (F(Z \text{ score}) * 100)$  où F est la fonction de répartition d'une loi N (0,1).

La méthodologie est la même pour la taille et le périmètre crânien à la naissance.

## **Annexe ii : Constitution de la base de données Audipog© ([www.audipog.net/](http://www.audipog.net/))**

## 8. Bibliographie

1. Simon, V., D.D. Ho, and Q. Abdool Karim, *HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment*. Lancet, 2006. **368**(9534): p. 489-504.
2. Kilmarx, P.H., *Global epidemiology of HIV*. Curr Opin HIV AIDS, 2009. **4**(4): p. 240-6.
3. Gray, G.E. and J.A. McIntyre, *HIV and pregnancy*. BMJ, 2007. **334**(7600): p. 950-3.
4. De Cock, K.M., H.W. Jaffe, and J.W. Curran, *The evolving epidemiology of HIV/AIDS*. AIDS, 2012. **26**(10): p. 1205-13.
5. Jitratkosol, M.H., et al., *Blood mitochondrial DNA mutations in HIV-infected women and their infants exposed to HAART during pregnancy*. AIDS, 2012. **26**(6): p. 675-83.
6. Taha, T.E., et al., *The effect of human immunodeficiency virus infection on birthweight, and infant and child mortality in urban Malawi*. Int J Epidemiol, 1995. **24**(5): p. 1022-9.
7. Tubiana, R., et al., *Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1)*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(4): p. 585-96.
8. Cooper, E.R., et al., *Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. **29**(5): p. 484-94.
9. Volmink, J., et al., *Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD003510.
10. Yeni, *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*. Recommandations du groupe d'experts : Ministère de la Santé et des Solidarités : Paris, 2008.
11. Sturt, A.S., E.K. Dokubo, and T.T. Sint, *Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women*. Cochrane Database Syst Rev, 2010. **3**: p. CD008440.
12. Townsend, C.L., et al., *Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-1-infected women in the United Kingdom and Ireland, 1990 to 2003*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. **42**(1): p. 91-4.
13. Fujinaga, M., M. Schulte, and M. Holodniy, *Assessment of developmental toxicity of antiretroviral drugs using a rat whole embryo culture system*. Teratology, 2000. **62**(2): p. 108-14.
14. Joao, E.C., et al., *Maternal antiretroviral use during pregnancy and infant congenital anomalies: the NISDI perinatal study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. **53**(2): p. 176-85.
15. Townsend, C.L., et al., *Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2007*. AIDS, 2009. **23**(4): p. 519-24.
16. Rudin, C., et al., *Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data*. HIV Med, 2011. **12**(4): p. 228-35.
17. Townsend, C., et al., *Antiretroviral therapy and preterm delivery-a pooled analysis of data from the United States and Europe*. BJOG, 2010. **117**(11): p. 1399-410.

18. Redman, C.W., G.P. Sacks, and I.L. Sargent, *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(2 Pt 1): p. 499-506.
19. Briand, N., et al., *No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation*. AIDS, 2009. **23**(10): p. 1235-43.
20. Patel, K., et al., *Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy*. J Infect Dis, 2010. **201**(7): p. 1035-44.
21. Haeri, S., et al., *Obstetric and newborn infant outcomes in human immunodeficiency virus-infected women who receive highly active antiretroviral therapy*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(3): p. 315 e1-5.
22. Mawson, A.R., *Effects of antiretroviral therapy on occurrence of pre-eclampsia*. Lancet, 2003. **361**(9354): p. 347-8.
23. Ivanovic, J., et al., *Transplacental transfer of antiretroviral drugs and newborn birth weight in HIV-infected pregnant women*. Curr HIV Res, 2009. **7**(6): p. 620-5.
24. Machado, E.S., et al., *Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception*. Sex Transm Infect, 2009. **85**(2): p. 82-7.
25. Cotter, A.M., et al., *Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth?* J Infect Dis, 2006. **193**(9): p. 1195-201.
26. Kowalska, A., et al., *Effect of antiretroviral therapy on pregnancy outcome in HIV-1 positive women*. Med Wieku Rozwoj, 2003. **7**(4 Pt 1): p. 459-68.
27. Wimalasundera, R.C., et al., *Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution*. Lancet, 2002. **360**(9340): p. 1152-4.
28. Suy, A., et al., *Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy*. AIDS, 2006. **20**(1): p. 59-66.
29. Mattar, R., et al., *Preeclampsia and HIV infection*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. **117**(2): p. 240-1.
30. Boer, K., et al., *The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery*. BJOG, 2007. **114**(2): p. 148-55.
31. *From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults*. JAMA, 1993. **269**(6): p. 729-30.
32. Hall, D.R., *Is pre-eclampsia less common in patients with HIV/AIDS?* J Reprod Immunol, 2007. **76**(1-2): p. 75-7.
33. Patil, S., et al., *Impact of maternal human immunodeficiency virus infection on pregnancy and birth outcomes in Pune, India*. AIDS Care, 2011. **23**(12): p. 1562-9.
34. Kourtis, A.P., et al., *Hospitalizations of pregnant HIV-infected women in the USA prior to and during the era of HAART, 1994-2003*. AIDS, 2006. **20**(14): p. 1823-31.
35. Frank, K.A., E.J. Buchmann, and R.C. Schackis, *Does human immunodeficiency virus infection protect against preeclampsia-eclampsia?* Obstet Gynecol, 2004. **104**(2): p. 238-42.
36. de Groot, M.R., et al., *HIV infection in critically ill obstetrical patients*. Int J Gynaecol Obstet, 2003. **81**(1): p. 9-16.

37. Boyajian, T., P.S. Shah, and K.E. Murphy, *Risk of preeclampsia in HIV-positive pregnant women receiving HAART: a matched cohort study*. J Obstet Gynaecol Can, 2012. **34**(2): p. 136-41.
38. Bodkin, C., H. Klopper, and G. Langley, *A comparison of HIV positive and negative pregnant women at a public sector hospital in South Africa*. J Clin Nurs, 2006. **15**(6): p. 735-41.
39. Need, J.A., *Pre-eclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies*. Br Med J, 1975. **1**(5957): p. 548-9.
40. Robillard, P.Y., et al., *Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception*. Lancet, 1994. **344**(8928): p. 973-5.
41. Robertson, S.A., J.J. Bromfield, and K.P. Tremellen, *Seminal 'priming' for protection from pre-eclampsia-a unifying hypothesis*. J Reprod Immunol, 2003. **59**(2): p. 253-65.
42. Dekker, G.A., P.Y. Robillard, and T.C. Hulsey, *Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies*. Obstet Gynecol Surv, 1998. **53**(6): p. 377-82.
43. Sargent, I.L., A.M. Borzychowski, and C.W. Redman, *Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview*. Reprod Biomed Online, 2007. **14 Spec No 1**: p. 111-7.
44. Somers, D.A., et al., *Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset*. Immunology, 2004. **112**(1): p. 38-43.
45. Prins, J.R., et al., *Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells in maternal blood*. Hypertens Pregnancy, 2009. **28**(3): p. 300-11.
46. Sasaki, Y., et al., *Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+) CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia*. Clin Exp Immunol, 2007. **149**(1): p. 139-45.
47. Kaplan, R.C., et al., *Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men*. AIDS, 2008. **22**(13): p. 1615-24.
48. Baker, J.V., et al., *Untreated HIV infection and large and small artery elasticity*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **52**(1): p. 25-31.
49. Savvidou, M.D., et al., *First trimester maternal uterine artery Doppler examination in HIV-positive women*. HIV Med, 2011. **12**(10): p. 632-6.
50. Schecter, A.D., et al., *HIV envelope gp120 activates human arterial smooth muscle cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(18): p. 10142-7.
51. Chi, D., et al., *The effects of HIV infection on endothelial function*. Endothelium, 2000. **7**(4): p. 223-42.
52. Wolf, K., et al., *Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1*. J Infect Dis, 2002. **185**(4): p. 456-62.
53. Paton, P., et al., *Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection*. Res Virol, 1993. **144**(3): p. 225-31.
54. Schillaci, G., et al., *Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection*. Hypertension, 2008. **52**(2): p. 308-13.
55. Bonnet, D., et al., *Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children*. AIDS, 2004. **18**(7): p. 1037-41.
56. Akolekar, R., et al., *Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks*. Prenat Diagn, 2011. **31**(1): p. 66-74.



57. Rocchi, M., et al., *Regional mapping of RBP4 to 10q23----q24 and RBP1 to 3q21----q22 in man*. Somat Cell Mol Genet, 1989. **15**(2): p. 185-90.
58. Beetham, R., et al., *Urinary excretion of albumin and retinol-binding protein during normal pregnancy*. J Clin Pathol, 1988. **41**(10): p. 1089-92.
59. Chan, T.F., et al., *Increased serum retinol-binding protein 4 concentrations in women with gestational diabetes mellitus*. Reprod Sci, 2007. **14**(2): p. 169-74.
60. Gero, G., et al., *Increased urinary excretion of retinol-binding protein during normal pregnancies*. Clin Chem, 1986. **32**(5): p. 916-7.
61. Giacoia, G.P., *Concentration of serum prealbumin and retinol-binding proteins during pregnancy*. South Med J, 1984. **77**(10): p. 1261-3.
62. Vaisbuch, E., et al., *Retinol binding protein 4--a novel association with early-onset preeclampsia*. J Perinat Med, 2010. **38**(2): p. 129-39.
63. Stepan, H., et al., *Preliminary report: Serum levels of retinol-binding protein 4 in preeclampsia*. Metabolism, 2009. **58**(3): p. 275-7.
64. Atkinson, K.R., et al., *An altered pattern of circulating apolipoprotein E3 isoforms is implicated in preeclampsia*. J Lipid Res, 2009. **50**(1): p. 71-80.
65. Masuyama, H., S. Inoue, and Y. Hiramatsu, *Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in preeclampsia*. Endocr J, 2011. **58**(1): p. 47-53.
66. Seol, H.J., J.W. Kim, and H.J. Kim, *Retinol-binding protein-4 is decreased in patients with preeclampsia in comparison with normal pregnant women*. J Perinat Med, 2011. **39**(3): p. 287-9.
67. Kolusari, A., et al., *Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia*. J Int Med Res, 2008. **36**(6): p. 1335-41.
68. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *Oxidative stress*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011. **25**(3): p. 287-99.
69. Rumiris, D., et al., *Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status*. Hypertens Pregnancy, 2006. **25**(3): p. 241-53.
70. Caniggia, I., et al., *Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia*. Placenta, 2000. **21 Suppl A**: p. S25-30.
71. Kawai, K., et al., *Sex differences in the effects of maternal vitamin supplements on mortality and morbidity among children born to HIV-infected women in Tanzania*. Br J Nutr, 2010. **103**(12): p. 1784-91.
72. Kongnyuy, E.J., C.S. Wiysonge, and M.S. Shey, *A systematic review of randomized controlled trials of prenatal and postnatal vitamin A supplementation of HIV-infected women*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. **104**(1): p. 5-8.
73. Mehta, S. and W. Fawzi, *Effects of vitamins, including vitamin A, on HIV/AIDS patients*. Vitam Horm, 2007. **75**: p. 355-83.
74. Chappuy, H., et al., *Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus-infected pregnant women*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. **48**(11): p. 4332-6.
75. Pinti, M., P. Salomoni, and A. Cossarizza, *Anti-HIV drugs and the mitochondria*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1757**(5-6): p. 700-7.
76. Joseph, O., O. Biodun, and E. Michael, *Pregnancy outcome among HIV positive women receiving antenatal HAART versus untreated maternal HIV infection*. J Coll Physicians Surg Pak, 2011. **21**(6): p. 356-9.

77. Areechokchai, D., et al., *Pregnancy outcomes among HIV-infected women undergoing antiretroviral therapy*. Open AIDS J, 2009. **3**: p. 8-13.
78. Floridia, M., et al., *Factors influencing gestational age-adjusted birthweight in a national series of 600 newborns from mothers with HIV*. HIV Clin Trials, 2008. **9**(5): p. 287-97.
79. Iqbal, S., et al., *Protease inhibitor therapy and fetal growth potential in HIV-positive women*. Am J Perinatol, 2008. **25**(6): p. 335-9.
80. Tuomala, R.E., et al., *Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome*. N Engl J Med, 2002. **346**(24): p. 1863-70.
81. Iroha, E.O., et al., *Maternal HIV infection and intrauterine growth: a prospective study in Lagos, Nigeria*. West Afr J Med, 2007. **26**(2): p. 121-5.
82. Kalanda, B.F., et al., *Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. **90**(2): p. F161-5.
83. Bulterys, M., et al., *Maternal human immunodeficiency virus 1 infection and intrauterine growth: a prospective cohort study in Butare, Rwanda*. Pediatr Infect Dis J, 1994. **13**(2): p. 94-100.
84. Castetbon, K., et al., *Low birthweight in infants born to African HIV-infected women: relationship with maternal body weight during pregnancy: Pregnancy and HIV Study Group (EGE)*. J Trop Pediatr, 1999. **45**(3): p. 152-7.
85. Maas, U., et al., *[Prenatal development and postnatal morbidity of newborn infants of HIV positive mothers]*. Monatsschr Kinderheilkd, 1990. **138**(12): p. 799-802.
86. Johnstone, F.D., et al., *Does infection with HIV affect the outcome of pregnancy?* Br Med J (Clin Res Ed), 1988. **296**(6620): p. 467.
87. Iqbal, S.N., et al., *Predictors of fetal growth in maternal HIV disease*. Am J Perinatol, 2010. **27**(7): p. 517-23.
88. Cailhol, J., et al., *Association of low CD4 cell count and intrauterine growth retardation in Thailand*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **50**(4): p. 409-13.
89. Schulte, J., et al., *Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004*. Pediatrics, 2007. **119**(4): p. e900-6.
90. Spinillo, A., et al., *The effect of fetal infection with human immunodeficiency virus type 1 on birthweight and length of gestation. SIGO Study Group of HIV Infection in Pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1994. **57**(1): p. 13-7.
91. Johnstone, F.D., G.M. Raab, and B.A. Hamilton, *The effect of human immunodeficiency virus infection and drug use on birth characteristics*. Obstet Gynecol, 1996. **88**(3): p. 321-6.
92. Lambert, J.S., et al., *Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team*. AIDS, 2000. **14**(10): p. 1389-99.
93. Verhoeff, F.H., et al., *An analysis of intra-uterine growth retardation in rural Malawi*. Eur J Clin Nutr, 2001. **55**(8): p. 682-9.
94. Blondel, B., et al., *[Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2012. **41**(2): p. 151-66.

95. Powis, K.M., et al., *Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy.* J Infect Dis, 2011. **204**(4): p. 506-14.
96. Allen, J., et al., *Does the way maternity care is provided affect maternal and neonatal outcomes for young women? A review of the research literature.* Women Birth, 2012. **25**(2): p. 54-63.
97. Steben, M. and E. Duarte-Franco, *Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology.* Gynecol Oncol, 2007. **107**(2 Suppl 1): p. S2-5.
98. Florida, M., et al., *Voluntary pregnancy termination among women with HIV in the HAART era (2002-2008): a case series from a national study.* AIDS Care, 2010. **22**(1): p. 50-3.
99. Boer, K., et al., *Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe.* HIV Med, 2010. **11**(6): p. 368-78.
100. Azria, E., et al., *Term labor management and outcomes in treated HIV-infected women without contraindications to vaginal delivery and matched controls.* Int J Gynaecol Obstet, 2010. **111**(2): p. 161-4

**Introduction :** Les données de la littérature internationale laissent penser qu'il existe un lien entre l'infection VIH et les complications vasculo-placentaires pendant la grossesse. Les études actuelles sur le sujet sont discordantes.

**Objectif :** Le but de l'étude est d'évaluer l'incidence des complications vasculo-placentaires pendant la grossesse entre des patientes VIH+ et des patientes VIH-.

**Matériel et Méthode :** Il s'agit d'une étude cas-témoin monocentrique comparant les taux d'hypertension artérielle gravidique, de prééclampsie, d'éclampsie et de retard de croissance intra utérin vasculaire entre 280 patientes VIH+ et 560 patientes VIH- appariées selon l'âge, la parité et l'origine géographique.

**Résultats :** Le taux de complications vasculo-placentaires n'est pas statistiquement différent entre les patientes VIH+ et VIH- : 7,5% vs 9,8% respectivement ( $p=0,27$ ). Les patientes VIH+ ont une augmentation significative des taux de prématurité globale : 18,6% vs 8,0%,  $p<0,0001$  et une diminution significative des poids de naissance pour l'âge gestationnel : 41,6<sup>ème</sup> percentile vs 46,6<sup>ème</sup> percentile,  $p=0,02$ .

**Conclusion :** Cette étude ne permet pas d'observer de différence d'incidence de complication vasculo-placentaire entre des patientes VIH+ et VIH-. L'augmentation significative de la prématurité et des petits poids de naissance chez les patientes VIH+ est à explorer par des études complémentaires spécifiques.

---

**Title:** Placental vascular complications in HIV-infected pregnant women: a case-control study

---

**Background:** Data from international literature suggest a link between HIV infection and placental vascular complications during pregnancy. Current studies on the subject are conflicting.

**Objective:** The aim of the study was to evaluate the incidence of placental vascular complications during pregnancy among HIV+ and HIV- patients.

**Study Design:** It is a single-center case-control study comparing the rates of gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia and vascular intrauterine growth retardation from 280 HIV+ and 560 HIV- patients matched by age, parity and geographical origin.

Results: The rate of placental vascular complications was not statistically different between HIV+ and HIV- patients: 7.5% vs 9.8%, respectively ( $p = 0.27$ ). HIV+ patients have a significant increase in overall prematurity rate: 18.6% vs 8.0%,  $p < 0.0001$  and a significant decrease in birthweight for gestational age: 41.6th percentile vs 46.6th percentile,  $p = 0.02$ .

**Conclusion:** This study does not observe difference in the incidence of placental vascular complications between HIV + and HIV- patients. The significant increase in prematurity and low birth weight among HIV + patients has to be explored by further specific studies.

---

**Spécialité Doctorale :** Gynécologie-Obstétrique

---

**Mots clés :** grossesse, vih, complication, traitement antirétroviral, hypotrophie fœtale, prééclampsie

**Key words:** pregnancy, hiv, complication, antiretroviral therapy, low birthweight, preeclampsia

---

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 143

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Complications vasculo-placentaires chez les femmes enceintes  
infectées par le VIH : une étude cas-témoin

Présentée et soutenue publiquement  
le 9 Octobre 2012

Par

***Geoffroy CANLORBE***

Né le 6 juillet 1981 à Boulogne-Billancourt (92)

Dirigée par M. Le Docteur Elie Azria

Jury :

M. Le Professeur Dominique Luton ..... Président

Mme Le Professeur Sophie Matheron

M. Le Professeur Vassilis Tsatsaris



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES ( PARIS 5 )  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 143

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
le 09 Octobre 2012  
Par

Monsieur Geoffroy CANLORBE  
Né le 06 Juillet 1981 à Boulogne-Billancourt (092)

*Complications vasculo-placentaires chez les femmes enceintes  
infectées par le VIH : une étude cas-témoin*

Sous la direction du Docteur Elie AZRIA

**JURY**

Président : Professeur Dominique LUTON  
Membres : Professeur Sophie MATHERON  
Professeur Vassilis TSATSARIS  
Docteur Elie AZRIA

## **Remerciements**

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Dominique Luton

Madame le Professeur Sophie Matheron

Monsieur le Professeur Vassilis Tsatsaris

Monsieur le Docteur Elie Azria

Merci pour votre disponibilité, c'est un honneur de vous avoir dans mon jury de thèse.



A mes maitres d'internat,

Merci aux Professeurs Dominique Elias, Philippe Morice, Serge Uzan, Emile Daraï, Roman Rouzier, Charles Coutant, Dominique Mahieu-Caputo et tout particulièrement au Professeur Bruno Carbonne dont la rigueur et la qualité de l'enseignement me servent d'exemple,

Ainsi qu'aux Docteurs Jean-Michel Muray, Bénédicte Fraleu, Thierry Montariol, André Nazac, Eric Sauvanet, Dominique Pathier,

Au Docteur Elie Azria pour m'avoir guidé tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci pour ta disponibilité, ton écoute et ton exemplarité.

Aux Docteurs Carmen Chis et Vincent Villefranque qui m'ont appris ce qu'était la chirurgie. Merci pour tous vos conseils et votre patience.

Au Professeur Jean-François Meder, qui dès le début de mes études a été l'un des premiers à m'encourager et à me soutenir.

Aux Docteurs Sébastien Gouy, Catherine Uzan, Françoise Rimareix, Chafika Mazouni, Marcos Ballester, Dan Stefanescu, Frédéric Selle, Martin Brunel, Adrien Vidart, Benoît Vignes, Vanessa Kahn, Chadi Yazbeck, Agnès Bourgeois-Moine, Andrei Ababii, Evelyne Cynober, Franck Belot, Danielle Sfoggia, Yves Giovangrandi, Lionel Levy.

A tous mes chefs de clinique, et particulièrement : Elisabeth Chéreau, Cyril Touboul, Sonia Zilberman, Bénédicte Lesieur, Aminata Kane, Tristan Gautier, Benjamin Sarfati, Charles Honoré, Amine Bititi, Laure-Marie Bontoux, Virginie Tesnière.

A l'équipe de Bichat pour l'aide apportée à la réalisation de la thèse :

Barbara Oudet et Céline Ostermeier pour le recueil de données

Benoît Fouesneau pour le travail aux archives

Emmanuel Claudon pour l'accès à l'hôpital

Murielle De Marez pour la logistique

Au Dr Céline Méhats, qui m'a fait découvrir et aimer le monde de la recherche.

A mes co-internes Jérémy Sroussi, Paul Châtel et Bruno Piel ; l'internat n'aurait pas été le même sans vous et aussi à Fatma, Pascale, Juliette, Marion, Alexandre, Amina, Sophie, Medhi, Louis, Claire, Matthieu, Nathalie.

A mes sous colleurs Grégoire Coffin, Laurent Pascal, Martin Kloeckner. Voilà presque 10 ans que l'on commençait à travailler ensemble, j'ai l'impression que c'était hier. Merci pour votre amitié depuis tout ce temps.

Au père Jean-Claude Deverre, qui m'a soutenu pendant mes années de préparation de l'ECN.

A ma famille,

Mon père et ma mère qui m'accompagnent et me soutiennent sans faille depuis plus de 30 ans.

Mon frère Grégoire, BIP BIP

Mon oncle le Dr Jean-François Négrin qui a été le premier à m'intéresser à la médecine ; tout est parti de l'artère iléo-bicaeo-appendiculo-colique...

A la mémoire de mon grand oncle le Professeur Pierre Canlorbe et de mes grands parents : Jeannine, Claude, Robert et Jacques

A ma Laurence (welage), ton amour et ton soutien me sont précieux

A mes amis,

Bruno Renevier, pour ton soutien permanent et tous tes encouragements.

Frédéric Renault

Xavier Lebourdon

Sylvain Ducourtioux

Vincent Moufflarge

Guillaume Gardair

Hélène de Rocquigny

## Liste des abréviations

### A

ADN *Acide désoxyribonucléique*, 39  
APHP *Assistance Publique des Hôpitaux de Paris*, 11, 13  
ARV *Antirétroviral*, 10, 12, 13, 30, 32, 33, 34, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 47

### C

CEERB *Comité d'évaluation de l'éthique des projets de recherche biomédicale*, 18  
CMV *Cytomégalovirus*, 14, 15

### E

EPF *Enquête périnatale française*, 42

### F

FCS *Fausse Couche Spontanée*, 15  
FCT *Fausse Couche Tardive*, 15

### H

HAART *Highly Active Antiretroviral Therapy (Traitement antirétroviral intensif)*, 10, 17, 34, 35, 38, 41, 42, 44, 45, 47, 53, 54, 55, 56, 58  
HELLP *Hémolyse, cytolysé hépatique, thrombopénie*, 15  
HIV *Voir VIH*, 12  
HRP *Hématome rétroplacentaire*, 16, 25  
HSex *Hétérosexuelle*, 50  
HTA *Hypertension artérielle*, 15, 16, 18, 24, 25  
HTAG *Hypertension artérielle gravidique*, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 24, 25, 32, 34, 41  
HUPNVS *Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine*, 18

### I

IDU *Injection de drogues intraveineuses*, 50  
IMC *Indice de masse corporelle*, 18, 23, 24, 25, 35  
IMG *Interruption Médicale de Grossesse*, 15  
INNTI *Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse*, 38, 39  
IP *Inhibiteur de protéase*, 31, 38, 39, 41, 44, 47  
IR *Index de résistance*, 16, 25  
IVG *Interruption Volontaire de Grossesse*, 15

### M

MAP *Menace d'accouchement prématuré*, 16, 26

MFIU *Mort Fœtale in utero*, 15  
MSM *Homosexuelle masculine*, 50

### O

OR *Odds Ratio*, 30, 36, 44, 47  
ORa *Odds Ratio ajusté*, 18, 25, 33  
ORb *Odds Ratio brut*, 9, 18, 30, 31

### P

PAD *Pression artérielle diastolique*, 16, 25  
PAS *Pression artérielle systolique*, 16, 25  
PC *Périmètre céphalique*, 16, 18, 28  
PE *Pré-éclampsie*, 12, 15, 24, 32, 33  
PE *Prééclampsie*, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 24, 25, 30, 32, 34, 35, 36, 37, 38  
PES *Pré-éclampsie Sévère*, 24  
PES *Prééclampsie Sévère*, 16, 24  
PN *Poids de naissance*, 43, 44  
PPAG *Petit poids pour l'âge gestationnel*, 43, 44  
PPN *Petit poids de naissance*, 43, 44

### R

RBP *Retinol-binding protein*, 38  
RCIU *Retard de Croissance Intra Utérin*, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 34, 42, 43, 44, 45  
ROT *Réflexes ostéo-tendineux*, 16, 25

### S

SA *Semaine d'Aménorrhée*, 13, 14, 15, 16, 18, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 38, 45, 47  
sVCAM *soluble vascular cell adhesion molecule*, 37

### V

VIH- *Séronégatif pour le VIH*, 8, 9, 11, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 61  
VIH *Virus de l'Immunodéficience Humaine*, 1, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 61  
VIH+ *Séropositif pour le VIH*, 8, 9, 11, 14, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 6

## Table des matières

Remerciements .....	2
Liste des abréviations .....	7
1. Introduction.....	10
2. Buts de l'étude .....	12
2.1. Objectif principal.....	12
2.2. Objectifs secondaires .....	12
2.3. Critère de jugement principal .....	12
3. Matériel et Méthode .....	13
3.1. Type d'étude .....	13
3.2. Effectif nécessaire.....	13
3.3. Critères d'inclusion des cas .....	13
3.4. Critères d'inclusion des témoins.....	14
3.5. Critères d'exclusion .....	14
3.6. Constitution du groupe témoin.....	14
3.7. Données recueillies .....	15
3.8. Avis du comité d'éthique .....	18
3.9. Outil statistique .....	18
4. Résultats.....	19
4.1. Effectifs et appariement.....	19
4.1.1. Effectifs.....	19
4.1.2. Appariement des patientes.....	19
4.2. Caractéristiques de l'infection VIH avant la grossesse.....	21
4.3. Comparaison des groupes VIH+ et VIH- .....	22
4.3.1. Caractéristiques générales.....	22
4.3.3. Déroulement de la grossesse actuelle.....	24
4.3.4. Modalités de l'accouchement.....	27
4.3.5. Etat néonatal .....	28
4.4. Complications de la grossesse des patientes VIH+ .....	30
4.4.1. Facteurs de risque de PE ou d'hypotrophie vasculaire ou de Doppler utérin pathologique ou de prématurité au sein du groupe de patientes VIH+ .....	30
4.4.2. Facteurs de risque du critère composite vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10ème percentile) au sein du groupe de patientes VIH+ .....	32
5. Discussion.....	34
6. Conclusion .....	49
7. Annexes .....	50
8. Bibliographie.....	52
Résumé - Abstract.....	58

## Tableaux

Tableau 1 : Statut VIH avant la grossesse .....	21
Tableau 2 : Antécédents généraux dans les groupes VIH+ et VIH- .....	23
Tableau 3 : Antécédents gynéco-obstétricaux dans les groupes VIH+ et VIH- .....	23
Tableau 4 : Complications vasculaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH- .....	25
Tableau 5 : Evaluation en analyse multivariée de l'association entre l'infection VIH et la survenue d'une complication vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10 <sup>ème</sup> percentile) à partir de l'ensemble des patientes (VIH+ et VIH-).....	25
Tableau 6 : Complications autres que vasculo-placentaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH.....	26
Tableau 7 : Modalités de l'accouchement des patientes VIH+ et VIH- .....	29
Tableau 8 : Caractéristiques néonatales dans les populations VIH+ et VIH-.....	29
Tableau 9 : Associations entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats exprimées en Odds Ratio bruts (ORb).....	31
Tableau 10 : Taux de complications vasculaires au sein de la population VIH+.....	33
Tableau 11 : Analyse multivariée de l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire (critère composite) et les paramètres immuno-viraux.....	33
Tableau 12 : Revue de la littérature sur le taux de prééclampsie entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH- .....	40
Tableau 13 : Revue de la littérature sur les taux de prééclampsie dans des populations de patientes VIH+ traitées.....	41
Tableau 14 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie entre des patientes VIH+ non traitées et VIH- .....	43
Tableau 15 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie chez des patientes VIH+ traitées.....	44
Tableau 16 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH- .....	46
Tableau 17 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité chez des patientes VIH+ traitées.....	47

## Figures

Figure 1 : Effectifs de l'étude .....	20
Figure 2 : Appariement des patientes selon la parité et l'origine géographique.....	20
Figure 3 : Complications vasculo-placentaires dans les groupes VIH+ et VIH-.....	24
Figure 4 : Taux de prématurité <37SA et <32SA dans les groupes VIH+ et VIH-.....	27
Figure 5 : Poids de naissance et périmètres céphaliques exprimés en percentiles (selon l'âge gestationnel et le sexe) dans les groupes VIH+ et VIH- .....	28

## Annexes

Annexe i : Répartition mondiale de l'infection par le VIH, mode de transmission et sous-type VIH (Simon et al. [1]) .....	50
Annexe ii : Constitution de la base de données Audipog© (www.audipog.net/).....	51

## 1. Introduction

Quatorze millions de femmes sont séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde dont trois millions sont enceintes chaque année (75% en Afrique subsaharienne) (Annexe i). On estime la prévalence de l'infection VIH pendant la grossesse à 2,8 pour 1000 femmes dans les pays développés [1-4]. La transmission materno-fœtale, responsable de la contamination de 85 % des enfants séropositifs pour le VIH [5], a vu son taux chuter de manière spectaculaire de 20-25% à 1-2 % dans les pays où l'accès aux thérapies antirétrovirales est facile [6-8]. Cette transmission, lorsqu'elle a lieu, se produit le plus souvent en peripartum avec un risque de transmission directement lié à la charge virale au moment de l'accouchement [9]. Ainsi, la prescription d'antirétroviraux (ARV) est maintenant systématique à partir du deuxième trimestre de grossesse même en l'absence d'indication maternelle [10] et l'association de trois ARV (HAART) est associée à une réduction de la charge virale maternelle, de la mortalité infantile et du taux de transmission materno-fœtale [11] sans augmentation du risque malformatif [12-15]. S'il apparaît dans certaines grandes cohortes qu'il existe une augmentation du risque de prématurité spontanée [16, 17], le bénéfice de ces ARV en termes de réduction de la transmission mère enfant est tel qu'on ne saurait à ce jour remettre en question leur indication.

Certains travaux suggèrent que la prévalence des pathologies vasculo-placentaires, comme la prééclampsie (PE) ou le retard de croissance intra-utérin (RCIU) vasculaire, pourrait être modifiée dans ces situations. En effet, si on les considère comme secondaires à une réponse inflammatoire maternelle généralisée et excessive [18], une dépression de l'immunité lors de l'infection par le VIH pourrait alors entraîner une inhibition de cette réponse immunitaire excessive et par ce biais réduire leur fréquence. L'innocuité des ARV [19-21] est discutée et leur toxicité propre [22] pourrait favoriser le développement de pathologies vasculo-placentaires [23-26].

Il existe actuellement sur ce sujet assez peu de données et celles-ci apparaissent discordantes.

Ainsi, dans des études rétrospectives portant chacune sur plusieurs centaines de patientes, les



taux de complications vasculo-placentaires dans des populations de patientes VIH+ traitées semblent supérieurs [27, 28], inférieurs [29] ou identiques à ceux dans des populations de patientes VIH- [30].

L'expérience que nous avons de la prise en charge des patientes infectées par le VIH dans notre centre (Service de maternité niveau IIb de l'hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP, 2325 accouchements par an en 2009) et les données de la littérature scientifique, bien que contradictoires, nous amènent à formuler l'hypothèse suivante : les patientes séropositives pour le VIH traitées par multithérapie antirétrovirales ont un risque de pathologies vasculo-placentaires (RCIU vasculaire et/ou PE et/ou hypertension artérielle gravidique (HTAG)) supérieur à celui de patientes non infectées par le VIH.

## **2. Buts de l'étude**

### **2.1. Objectif principal**

L'objectif principal de notre étude est de déterminer si la prévalence des complications vasculo-placentaires est plus importante chez les femmes infectées par le VIH que chez celles qui ne le sont pas.

### **2.2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont :

- a. D'évaluer l'impact du VIH (Charge virale et taux de CD4) sur la prévalence de l'HTAG, de la PE et de l'hypotrophie vasculaire.
- b. D'évaluer l'impact des ARV (molécules et période d'introduction) sur la prévalence de l'HTAG, de la PE et de l'hypotrophie vasculaire.

### **2.3. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est l'HTAG et/ou la PE et/ou le poids fœtal à la naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile dans un contexte vasculaire.

### **3. Matériel et Méthode**

#### **3.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude cas témoin, monocentrique (maternité de niveau IIb de l'hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP).

#### **3.2. Effectif nécessaire**

L'effectif nécessaire a été calculé à partir de l'hypothèse suivante : on suppose une fréquence de la PE et/ou du RCIU vasculaire de 8% dans la population témoin (données 2010 issues de la base informatique du département d'obstétrique de Bichat) et on fait l'hypothèse d'un doublement de ce risque pour les femmes infectées par le VIH traitées par ARV. Pour mettre en évidence ce doublement, un effectif de 270 cas et de 540 témoins est nécessaire (risque alpha : 5%, puissance : 80%, test bilatéral).

#### **3.3. Critères d'inclusion des cas**

Les critères d'inclusion des cas sont :

- Séropositivité VIH au moment de l'accouchement
- Période d'accouchement : décembre 2006 – octobre 2010
- Accouchement après 20 semaines d'aménorrhée (SA), quelle que soit l'issue de la grossesse
- Prise en charge et accouchement programmés à Bichat, quel que soit le lieu d'accouchement au final
- Grossesse monofœtale

### **3.4. Critères d'inclusion des témoins**

Les critères d'inclusion des témoins sont :

- Sérologie VIH négative au moment de l'accouchement
- Tout accouchement après 20 SA, quelle que soit l'issue de la grossesse
- Prise en charge et accouchement programmés à Bichat et quel que soit le lieu d'accouchement au final
- Date de l'accouchement au plus proche de la date de l'accouchement de la patiente VIH+ appariée
- Grossesse monofœtale

### **3.5. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion sont :

- Issue de grossesse avant 20 SA
- Malformation fœtale
- Anomalie chromosomique
- Grossesse multiple
- Infection fœtale à CMV
- Sérologie VIH inconnue ou non renseignée
- Patiente déjà incluse dans l'étude pour une autre grossesse ; la grossesse la plus récente étant celle retenue.

### **3.6. Constitution du groupe témoin**

La constitution du groupe témoin s'effectue à partir des registres d'accouchement et de transfert des patientes inscrites à Bichat.

L'appariement 1 : 2 est réalisé selon les critères suivants :

- Classe d'âge maternel ( $\leq 19$ , 20-22, 23-25, 26-28, 29-31, 32-34, 35-37, 38-40,  $\geq 41$  ans)

- Origine géographique (Europe, Afrique du nord, Antilles, Asie, Afrique subsaharienne)
- Parité

### 3.7. Données recueillies

Les données ont été recueillies d'une manière non directement identifiante (deux premières lettres du nom et première lettre du prénom) dans un fichier Excel®\*.

Elles concernaient pour chaque patiente :

- Les caractéristiques maternelles: taille, poids en début et fin de grossesse, âge à l'accouchement, origine géographique (Europe, Afrique subsaharienne, Antilles, Asie, Afrique Noire), antécédents (diabète, hypertension artérielle essentielle (HTA), paludisme, drépanocytose SS, néphropathie), sérologies (hépatite A, B et C, Toxoplasmose, CMV), consommation d'alcool, de tabac et de drogues (cannabis, cocaïne, héroïne, crack).
- Les antécédents gynéco-obstétricaux : gestité, parité, fausse couche spontanée (FCS), fausse couche tardive (FCT), interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG), mort fœtale in utero (MFIU), RCIU, césarienne, diabète gestationnel, HTAG (*définie par une pression artérielle systolique >140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique >90 mm Hg, survenant après 20 SA et disparaissant avant la fin de la 6ème semaine du postpartum*), PE (*définie par l'association d'une HTAG à une protéinurie (> 0,3 g/24h)*), conisation.
- Les complications vasculo-placentaires de la grossesse actuelle :
  - HTAG
  - PE
  - HELLP syndrome (*défini par l'association d'une hémolyse, d'une cytolysé hépatique et d'une thrombopénie*)
  - Eclampsie (*définie par la survenue d'une crise convulsive tonico-clonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse*)

---

\* (Microsoft® Office : mac 2008)

- PE sévère (PES) (*définie par une HTA sévère (PAS > 160 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg) et/ou une atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h) ou créatininémie > 135µmol/L, ou protéinurie > 5 g/j et/ou un œdème aigu du poumon et/ou une barre épigastrique persistante et/ou un HELLP syndrome et/ou une éclampsie ou des troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, reflexes ostéo-tendineux (ROT) polycinétiques, céphalées) et/ou une thrombopénie <100 G.L-1 et/ou un hématome rétro placentaire (HRP) et/ou un retentissement fœtal*)
- Doppler utérin pathologique (*défini par un Index de résistance utérin élevé d'un côté ou des deux et/ou un Notch uni ou bilatéral, confirmé à 25 SA*)
- RCIU/hypotrophie vasculaire (*défini par l'association d'un RCIU/hypotrophie à un Doppler utérin pathologique et/ou à un IR ombilical augmenté et/ou à une complication vasculaire après élimination des autres étiologies*)
- Critère composite vasculo-placentaire (vp) (*défini par la présence d'HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie <10<sup>ème</sup> percentile vasculaire*)
- Les autres complications de la grossesse actuelle : mode de survenue de la grossesse (spontanée ou médicalement assistée), vomissements du premier trimestre (consultation aux urgences et/ou hospitalisation), diabète gestationnel, cerclage, menace d'accouchement prématuré (MAP), maturation pulmonaire par corticoïdes.
- Les modalités de l'accouchement : terme (déterminé à partir de l'échographie de 12 SA), voie (voie basse spontanée, voie basse instrumentale, césarienne avant travail, césarienne en cours de travail), épisiotomie, lésion périnéale (déchirure simple, périnée complet ou périnée complet compliqué).
- Le nouveau-né :
  - L'état néonatal : pH artériel, score d'Apgar à 5 minutes
  - Les mensurations à la naissance : poids de naissance, périmètre céphalique (PC)
  - L'évolution jusqu'à J3 : hospitalisation en néonatalogie, décès, ictère (avec photothérapie), sérologie VIH à J3

- Les caractéristiques de l'infection VIH avant la grossesse : sérotype (1 ou 2), temps écoulé depuis le diagnostic, mode de contamination (sexuel, utilisation de drogues intraveineuses, transfusion sanguine, accident du travail), circonstance du diagnostic (dépistage volontaire, point d'appel, dépistage grossesse antérieure, dépistage grossesse actuelle), stade CDC (A, B ou C), traitement antirétroviral (monothérapie, bithérapie, thérapie hautement active (HAART)), prise de Bactrim®, taux de CD4 (> ou < à 300 cellules/mm<sup>3</sup>) et charge virale (> ou < 50 copies/ml).
- La prise en charge de l'infection VIH pendant la grossesse : on évalue le type de traitement mis en place (monothérapie, bithérapie, HAART, Bactrim®), la charge virale (> ou < 50 copies/ml) et le taux de CD4 (> ou < à 300 cellules/mm<sup>3</sup>) à chaque trimestre, en pré partum et en post-partum.

### **3.8. Avis du comité d'éthique**

Le comité d'évaluation de l'éthique des projets de recherche biomédicale (CEERB) des Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine (HUPNVS) a émis un avis favorable pour cette étude d'observation.

### **3.9. Outil statistique**

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA 10\*.

Les poids de naissance (en gramme) et les PC (en cm) à la naissance ont été standardisés et exprimés en percentile en tenant compte de l'âge gestationnel (en SA révolues) et du sexe du nouveau-né selon des formules Audipog<sup>†</sup> (Annexe ii).

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide des tests de chi2 ou de Fisher. Les comparaisons entre variables discrètes à deux classes et variables continues de distribution normale ou non normale ont été respectivement effectuées à l'aide des tests de Student ou Wilcoxon.

Les associations entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats ont d'abord été explorées par le calcul d'Odds Ratio bruts (ORb). Des Odds Ratio ajustés (ORa) ont secondairement été calculés par analyse multivariée suivant deux modèles. Le premier, dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'infection VIH et la survenue d'une complication vasculo-placentaire, a concerné l'ensemble de l'effectif (cas et témoins). Les variables sur lesquelles l'ajustement a été fait étaient : âge maternel, parité, IMC, HTA hors grossesse, antécédent de PE. Pour le second modèle il était question d'évaluer l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire et les paramètres immuno-viraux en ajustant sur l'âge.

Un  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

---

\* College Station, Texas, Stata Corp LP

† [www.audipog.net/](http://www.audipog.net/)



## 4. Résultats

### 4.1. Effectifs et appariement

#### 4.1.1. Effectifs

La constitution des effectifs de l'étude est reportée dans la figure 1.

Nous avons récupéré les données des 307 dossiers d'accouchements de patientes séropositives pour le VIH prises en charge à Bichat et ayant accouché entre décembre 2006 et octobre 2010.

Parmi ces dossiers, 27 correspondaient à des patientes déjà recensées pour une grossesse ultérieure et ont donc été exclus. On a au final un total de 280 patientes dans le groupe VIH+.

Ces patientes ont pour chacune été appariées avec deux patientes séronégatives pour le VIH prise en charge à Bichat et ayant accouché à la même période (560 patientes au total dans le groupe témoin).

Sur les 840 dossiers obstétricaux inclus dans l'étude, 832 ont pu être récupérés dans leur globalité directement aux archives de la maternité de Bichat. Les huit dossiers manquants ou incomplets étaient ceux de patientes ayant accouché dans d'autres maternités et ont été récupérés dans ces maternités : Cochin Port Royal, AP-HP, 75014 : deux dossiers, hôpital Armand Trousseau, AP-HP, 75012 : un dossier, hôpital René Dubos, Pontoise, 95300 : un dossier, hôpital Louis Mourier, AP-HP Colombes, 92701 : un dossier, hôpital Delafontaine, St-Denis, 93200: deux dossiers, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 75012 : un dossier.

#### 4.1.2. Appariement des patientes

Les groupes VIH+ et Témoins sont comparables en ce qui concerne les critères d'appariement (Figure 2) :

- l'âge des patientes : 31,0 vs 30,9 ans respectivement ( $p=0,82$ )
- l'origine géographique : avec 85,7 % de patientes originaires d'Afrique noire dans chaque groupe ( $p=1$ )
- la parité : 72,5 % vs 72,1 % de multipares respectivement ( $p=0,91$ )

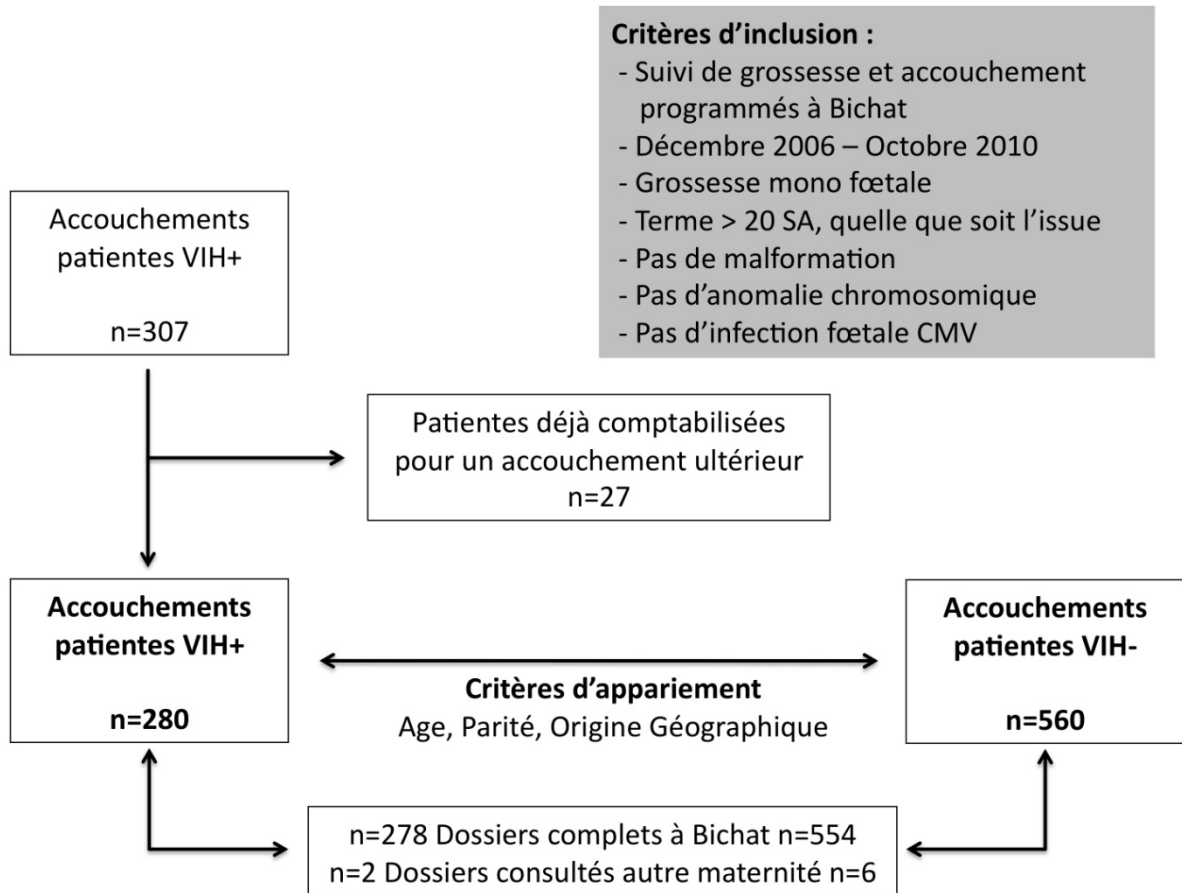


Figure 1 : Effectifs de l'étude

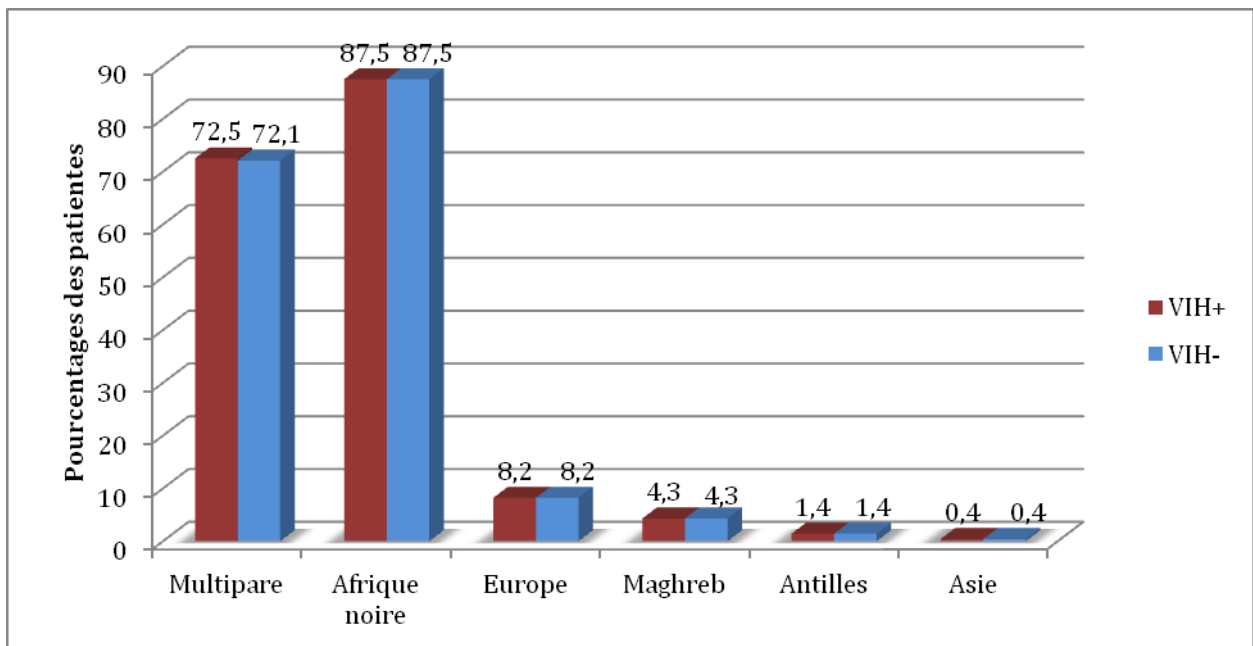


Figure 2 : Appariement des patientes selon la parité et l'origine géographique

## 4.2. Caractéristiques de l'infection VIH avant la grossesse

Les caractéristiques de l'infection VIH sont reportées dans le tableau 1.

Il s'agit du sérotype 1 dans 97,5% des cas avec un diagnostic posé à l'occasion d'une grossesse antérieure dans 27,1% des cas et lors de cette grossesse dans 15,4 % des cas.

Le stade CDC [31] est A, B ou C dans respectivement 78,2%, 10,7% et 4,6% des cas.

Parmi les patientes dont la séropositivité était connue avant la grossesse, 47,9% avaient un traitement antirétroviral, 21% un taux de CD4 < 300/mm<sup>3</sup> et 44,7% une charge virale < 50 copies/ml.

		Patientes VIH + n = 280
VIH connu depuis plus d'un an n (%)		231 (82,5)
Sérotype VIH n (%)		
	Type 1	273 (97,5)
	Type 2	5 (1,8)
	Type 1 + 2	2 (0,7)
Circonstances de diagnostic n (%)		
	Grossesse actuelle	43 (15,4)
	Grossesse antérieure	76 (27,1)
	Dépistage volontaire	48 (17,1)
	Signe d'appel	28 (10,0)
	Partenaire VIH +	9 (3,2)
	Inconnue	76 (27,1)
Séroconversion pendant cette grossesse		0
Mode de contamination n (%)		
	Sexuel	93(33,2)
	Toxicomanie	1 (0,4)
	Transfusion	4 (1,4)
	Accident du travail	1 (0,4)
	Inconnu	166 (59,3)
Stade CDC		
	A	219 (78,2)
	B	30 (10,7)
	C	13 (4,6)
	Inconnu	18 (6,4)
Traitement avant la grossesse n (%)		
	Traitement anti rétroviral	134 (47,9)
	Bactrim®	8 (2,9)
Statut biologique avant la grossesse parmi les 237 patientes avec un VIH connu		
Taux de CD4 n (%)		
	< 300/mm <sup>3</sup>	38 (16,0)
	> 300/mm <sup>3</sup>	140 (59,1)
	Inconnu	59 (24,9)
Charge virale n (%)		
	< 50 copies/ml	106 (44,7)
	> 50 copies/ml	79 (33,3)
	Inconnu	52 (21,9)

**Tableau 1 : Statut VIH avant la grossesse**

### 4.3. Comparaison des groupes VIH+ et VIH-

#### 4.3.1. Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales des patientes selon les deux groupes sont reportées dans le tableau 2.

Les deux groupes ont des antécédents comparables en ce qui concerne notamment les pathologies hypertensives ( $p=0,09$ ), les néphropathies ( $p=0,51$ ) et le diabète ( $p=0,32$ ).

Les seules différences significatives retrouvées sont un plus grand pourcentage dans le groupe VIH+ d'antécédents de tuberculose (5,7% vs 0,9%,  $p<0,001$ ) et de paludisme (16,8% vs 7,0%,  $p<0,001$ ).

#### 4.3.2. Antécédents gynéco-obstétricaux

Les antécédents gynéco-obstétricaux des patientes selon les deux groupes sont reportés dans le tableau 3.

Le groupe VIH+ présente un plus grand nombre d'antécédents de conisation (6,8% vs 1,6%,  $p<0,001$ ), d'interruption volontaire de grossesse (48,6% vs 31,4%,  $p<0,001$ ) et de césarienne (33,2% vs 18,6%,  $p<0,001$ ).

Les deux groupes sont comparables concernant notamment les antécédents de fausse couche spontanée précoce ( $p=0,36$ ) ou tardive ( $p=0,87$ ), d'interruption médicale de grossesse ( $p=0,49$ ), de mort fœtale in utero ( $p=0,88$ ) et de retard de croissance intra utérin ( $p=0,19$ ).

	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	p	
Age (moyenne +/- DS, (IC95%))	31,0+/-5 [30,4-31,6]	30,9+/-5 (30,5-31,3)	0,82	
Taille (moyenne +/- DS, IC95)	1,66+/-0,06 (1,65-1,67)	1,66+/-0,06 (1,65-1,66)	0,75	
Poids avant la grossesse (moyenne +/- DS, (IC95%))	69,4+/-13,6 (67,6-71)	68,9+/-13,8 (67,7-70,1)	0,65	
IMC avant la grossesse (moyenne +/- DS, (IC95%))	25,2+/-4,9 (24,6-25,8)	25,1+/-4,8 (24,6-25,5)	0,70	
IMC n (%)				
	IMC>25	103 (36,8)	151 (27,0)	0,34
	IMC>30	37 (13,2)	217 (38,7)	0,69
Origine géographique n (%)				
	Europe	23 (8,2)	46 (8,2)	1*
	Afrique subsaharienne	12 (4,3)	24 (4,3)	
	Antilles	4 (1,4)	8 (1,4)	
	Afrique noire	240 (85,7)	480 (85,7)	
	Asie	1 (0,4)	2 (0,4)	
Antécédent hypertensif n (%)				
	Hypertension essentielle	8 (2,9)	13 (2,3)	0,09 *
	Hypertension gravidique	0	9 (1,6)	
	Pré éclampsie	1 (0,4)	7 (1,2)	
Néphropathie n (%)		5 (1,8)	14 (2,5)	0,51
Diabète n (%)				
	Type I	3 (1,1)	15 (2,7)	0,32 *
	Type II	0	1 (0,2)	
	Gestationnel	3 (1,1)	10 (1,8)	
Antécédent de tuberculose n (%)		16 (5,7)	5 (0,9)	<0,001
Antécédent de paludisme n (%)		47 (16,8)	39 (7,0)	<0,001
Drépanocytose SS n (%)		0	0	-
Consommation de toxiques n (%)				
	Tabac	22 (8,1)	29 (5,2)	0,96
	Alcool	4 (1,5)	15 (2,7)	0,28 *
	Cocaïne	1 (0,37)	0	0,15 *
	Crack	1 (0,4)	0	0,15 *
	Héroïne	1 (0,4)	0	0,15 *
	Cannabis	0	2 (0,4)	0,32 *

**Tableau 2 : Antécédents généraux dans les groupes VIH+ et VIH-**

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide du test de chi2, sauf \* à l'aide du test de Fisher.

	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	p	
Gestité (moyenne +/- DS, (IC95%))	3,7 +/- 2,1 (3,5-4,0)	3,4 +/-1,8 (3,3-3,6)	0,99	
Multiparité n (%)	203 (72,5)	404 (72,1)	0,91	
Antécédent de : n (%)				
	Interruption volontaire de grossesse	136 (48,6)	176 (31,4)	<0,001
	Fausse couche spontanée précoce	60 (21,4)	136 (24,3)	0,36
	Fausse couche spontanée tardive	7 (2,5)	13 (2,3)	0,87
	Interruption médicale de grossesse	7 (2,5)	10 (1,8)	0,49
	Mort fœtale in utero	7 (2,5)	15 (2,7)	0,88
	Retard de croissance intra utérin	29 (10,4)	43 (7,7)	0,19
	Césarienne	93 (33,2)	104 (18,6)	<0,001
	Conisation	19 (6,8)	9 (1,6)	<0,001

**Tableau 3 : Antécédents gynéco-obstétricaux dans les groupes VIH+ et VIH-**

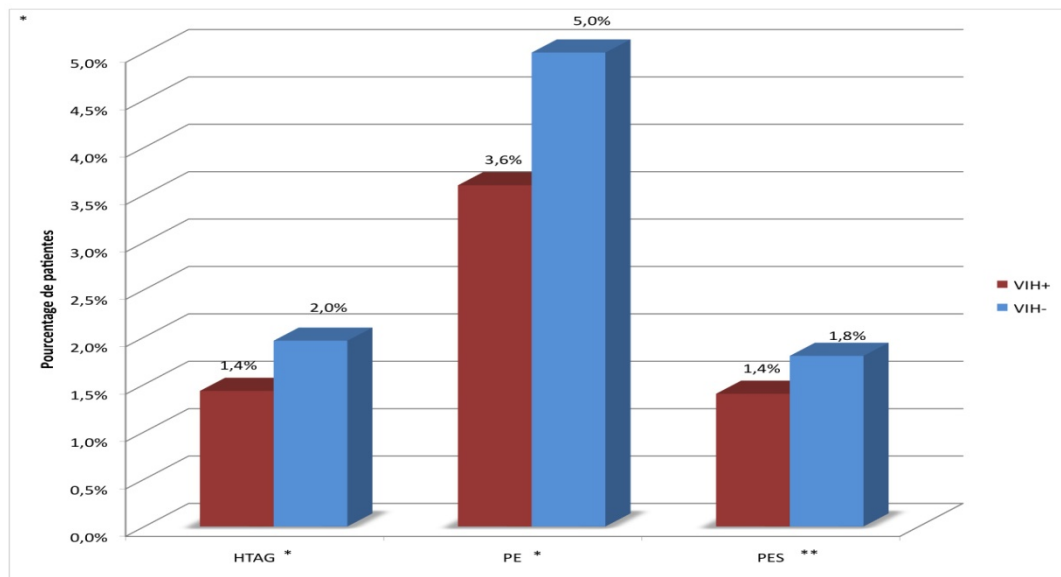
### 4.3.3. Déroulement de la grossesse actuelle

- Complications vasculo-placentaires (objectif principal de l'étude) (Figure 3).

On ne retrouve pas de différence entre les groupes VIH+ et VIH- si l'on compare la prévalence du critère composite vasculo-placentaire (association HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie <10<sup>ème</sup> percentile vasculaire) : 7,5% vs 9,8% respectivement, p=0,27 (Tableau 4).

Le groupe VIH+ présente cependant un plus grand pourcentage de patientes avec des Doppler utérins pathologiques (16,8% vs 12,5%, p=0,02).

En analyse multivariée (avec ajustement sur l'âge maternel, la parité, l'IMC, l'HTA hors grossesse et l'antécédent de PE), l'infection VIH n'est toujours pas significativement associée aux complications vasculo-placentaires pendant la grossesse (Tableau 5).



**Figure 3 : Complications vasculo-placentaires dans les groupes VIH+ et VIH-**  
HTAG=Hypertension artérielle gravidique, PE=Prééclampsie, PES=Prééclampsie sévère  
\* p=0.69 \*\* p=0.70

	<b>Patientes VIH + n= 280</b>	<b>Patientes VIH- n= 560</b>	<b>P</b>		
Grossesse sous Aspégic®/Kardégic® n (%)	22 (7,9)	30 (5,4)	0,16		
Complication vasculo-placentaire n (%)					
	HTA gravidique	4 (1,43)	11 (2,0)	0,69 *	
	Prééclampsie	10 (3,6)	28 (5,0)		
	Prééclampsie sévère **	4 (1,4)	10 (1,8)		0,70 *
	Doppler utérin pathologique ***	47 (16,8)	70 (12,5)		0,021
	Variable composite vasculo-placentaire ****	21 (7,5)	55 (9,8)		0,269
Terme de diagnostic de la complication vasculo-placentaire en SA (moyenne +/- DS, (IC 95%))	31,2+/-9,2 (25,7-36,8)	34,2+/-5,0 (32,4-36)	0,08		
Terme de diagnostic de la prééclampsie sévère en SA (moyenne +/- DS, (IC95%))	28,1+/-1 (25,7-30,6)	31,3+/-5,7 (25,3-37,3)	0,19		

**Tableau 4 : Complications vasculo-placentaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH-**

\* Test de Fisher

\*\* Prééclampsie sévère : HTA sévère (PAS > 160 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg) et/ou atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h) ou créatinine > 135µmol/L, ou protéinurie > 5 g/j et/ou œdème aigu du poumon et/ou barre épigastrique persistante et/ou HELLP syndrome et/ou éclampsie et/ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, ROT polycinétiques, céphalées) et/ou thrombopénie <100 G.L-1 et/ou hématome rétro placentaire (HRP) et/ou retentissement fœtal.

\*\*\* Doppler utérin pathologique : index de résistance utérin élevé d'un côté ou des deux et/ou un Notch uni ou bilatéral, contrôlé à 25 SA.

\*\*\*\* Variable composite vasculo-placentaire : association hypertension artérielle et/ou pré éclampsie et/ou hypotrophie <10<sup>ème</sup> percentile vasculaire (associé à un Doppler utérin pathologique et/ou à un IR ombilical augmenté et/ou à une complication vasculo-placentaire après élimination des autres étiologies)

	<b>ORa</b>	<b>IC 95%</b>
<b>VIH</b>		
<b>Non</b>	1	0,81 – 1,83
<b>Oui</b>	1,22	
<b>Age</b>		
<b>&lt;35</b>	1	1,32 – 3,18
<b>≥35</b>	2,05	
<b>Parité</b>		
<b>&lt;2</b>	1	0,44 – 1,02
<b>≥2</b>	0,67	
<b>IMC</b>		
<b>&lt;30</b>	1	0,77 – 2,23
<b>≥30</b>	1,31	
<b>HTA (hors grossesse)</b>		
<b>Non</b>	1	0,37 – 3,77
<b>Oui</b>	1,19	
<b>Antécédent de prééclampsie</b>		
<b>Non</b>	1	0,84 – 3,42
<b>Oui</b>	1,71	

**Tableau 5 : Evaluation en analyse multivariée de l'association entre l'infection VIH et la survenue d'une complication vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10<sup>ème</sup> percentile) à partir de l'ensemble des patientes (VIH+ et VIH-)**

Les variables sur lesquelles l'ajustement a été fait étaient : âge maternel, parité, IMC, HTA hors grossesse), antécédent de prééclampsie.

- Autres complications de la grossesse

Le groupe VIH+ présente une fréquence accrue de manière significative des hospitalisations pour MAP (12,1% vs 5,5%, p=0,001) et de maturation pulmonaire par corticoïdes (10,7% vs 6,8%, p=0,049) (Tableau 6).

	<b>Patientes VIH + n = 280</b>	<b>Patientes VIH- n = 560</b>	<b>P</b>	
Grossesse spontanée n (%)	254 (90,7)	536 (95,7)	0,09	
Vomissements du premier trimestre n (%)	17 (6,1)	44 (15,7)	0,44	
Diabète gestationnel n (%)				
	Régime	19 (6,8)	43 (7,7)	0,43
	Insuline	5 (1,8)	18 (3,2)	
Cholestase aigüe gravidique n (%)	4 (1,4)	4 (0,7)	0,31 *	
Menace d'accouchement prématuré n (%)	34 (12,1)	31 (5,5)	0,001	
Terme d'hospitalisation pour MAP SA+/-DS (IC95)	30,0+/-4,3 (28,5-31,6)	30,0+/-3,6 (28,6-31,3)	0,95	
Maturation pulmonaire fœtale par corticothérapie n (%)	30 (10,7)	38 (6,8)	0,049	

**Tableau 6 : Complications autres que vasculo-placentaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH**

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide du test de chi<sup>2</sup>, sauf \* à l'aide du test de Fisher.



#### 4.3.4. Modalités de l'accouchement

Les données sur les modalités de l'accouchement sont reportées dans le tableau 7.

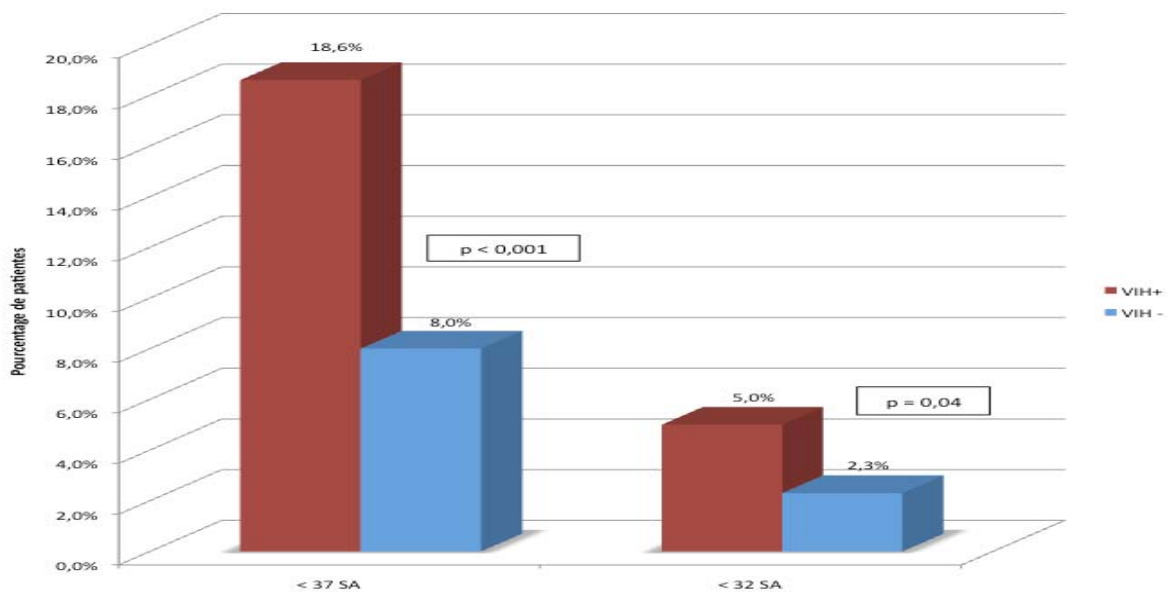
Le terme d'accouchement est plus précoce dans le groupe VIH+ que dans le groupe témoin (37,7 SA vs 39,0 SA,  $p < 0,0001$ ).

On retrouve aussi une différence entre les taux de prématurité entre les groupes VIH+ et témoins (Figure 4) :

< 37 SA : 18,6% vs 8,0%,  $p < 0,001$

< 32 SA : 5,0% vs 2,3%,  $p = 0,04$

Les patientes du groupes VIH+ ont un taux plus élevé de césarienne programmée (43,2% vs 14,1%,  $p < 0,001$ ) mais moins d'épisiotomie (14,5% vs 32,8%,  $p < 0,001$ ) sans différence entre le taux de complications périnéales (2,4% vs 2,7%,  $p = 0,85$ ).



**Figure 4 : Taux de prématurité <37SA et <32SA dans les groupes VIH+ et VIH-**

#### 4.3.5. Etat néonatal

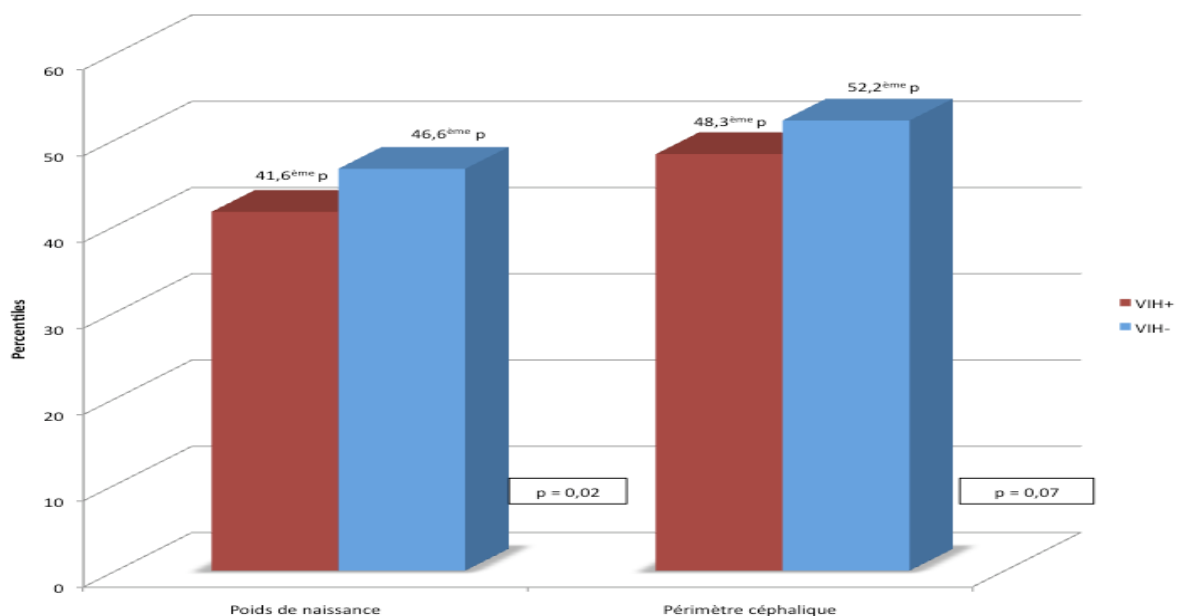
Les poids de naissance sont significativement plus petits dans le groupe VIH+, que ce soit en valeur absolue (2902g vs 3201g,  $p < 0,001$ ) ou en percentile en le rapportant au terme de naissance et au sexe de l'enfant (41,6<sup>ème</sup> percentile VS 46,6<sup>ème</sup> percentile,  $p = 0,02$ ) (Figure 5).

De même, le périmètre céphalique à la naissance est plus petit dans le groupe VIH+ en valeur absolue (34,1cm vs 34,4cm,  $p = 0,03$ ). Cette différence n'est plus significative quand on exprime le PC en percentile (48,3<sup>ème</sup> percentile VS 52,2<sup>ème</sup> percentile,  $p = 0,07$ ) (Figure 5).

Le taux de scores d'Apgar à 5 minutes inférieurs à 7 est plus élevé dans le groupe VIH+ (7,1 % vs 2,5%,  $p = 0,001$ ) mais sans différence des pH de naissance ( $p = 0,07$ ).

Le taux de décès néonatal est plus élevé dans le groupe VIH+ (3,6% vs 1,1%,  $p = 0,009$ ).

L'ensemble des données concernant l'état néonatal sont reportées dans le tableau 8.



**Figure 5 : Poids de naissance et périmètres céphaliques exprimés en percentiles (selon l'âge gestationnel et le sexe) dans les groupes VIH+ et VIH-**

	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	P
Age gestationnel à l'accouchement en SA (moyenne+/-DS, (IC95%))	37,7+/-3,2 (37,3-38,1)	39,0+/-2,3 (38,8-39,2)	<0,001
Accouchement prématuré n (%)			
<37 SA	52 (18,6)	45 (8,0)	<0,001
<32 SA	14 (5,0)	13 (2,3)	0,04
<37 SA parmi les césariennes avant travail	25/121 (20,7)	16/79 (20,2)	0,94
Voie d'accouchement en général n (%)			
Voie basse spontanée	119 (42,5)	377 (67,3)	<0,001
Voie basse instrumentale	8 (2,9)	35 (6,2)	
Césarienne avant travail	121 (43,2)	79 (14,1)	
Césarienne pendant le travail	32 (11,4)	69 (12,3)	
Voie d'accouchement des patientes avec un utérus cicatriciel n (%)			
Voie basse simple	24/93 (25,8)	29/104 (27,9)	0,001 *
Voie basse instrumentale	0	4/104 (3,8)	
Césarienne avant travail	64/93 (68,8)	50/104 (48,1)	
Césarienne pendant le travail	5/93 (5,4)	21/104 (20,2)	
Lésions périnéales parmi les patientes accouchées voie basse n (%)			
Épisiotomie	19/127 (15,0)	135/412 (32,8)	<0,001
Aucune (hormis épisiotomie)	87/127 (68,5)	267/412 (64,8)	0,65 *
Déchirure simple	37/127 (29,1)	134/412 (32,5)	
Périnée complet non compliqué	2/127 (1,6)	10/412 (2,4)	
Périnée complet compliqué	1/127 (0,8)	1/412 (0,2)	

**Tableau 7 : Modalités de l'accouchement des patientes VIH+ et VIH-**

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide du test de chi2, sauf \* à l'aide du test de Fisher.

	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	P
Sexe de l'enfant n (%)			
Fille	139 (49,6)	297 (53,0)	0,35
Poids de naissance (moyenne +/- DS, (IC95%))			
Poids de naissance en g	2902+/-705 (2819-2985)	3201+/-591 (3152-3250)	<0,001
Poids de naissance en percentile	41,6+/-28,5 (38,3-45,0)	46,6+/-28,6 (44,2-49,0)	0,02
Périmètre céphalique (moyenne +/- DS, (IC95%))			
Périmètre céphalique en cm	34,1+/-2,4 (33,8-34,4)	34,4+/-1,9 (34,3-34,6)	0,03
Périmètre céphalique en percentile	48,3+/-30,8 (44,7-52,0)	52,2+/-28,1 (49,8-54,5)	0,07
Hypotrophie n (%)			
<3 <sup>ème</sup> percentile	17 (6,1)	21 (3,7)	0,12
<10 <sup>ème</sup> percentile	45 (16,1)	67 (12,0)	0,09
Score d'Apgar < 7 à 5 minutes (%)	20 (7,1)	14 (2,5)	0,001
pH artériel à la naissance			
<7,10 n (%)	5 (1,8)	22 (3,9)	0,11
Hospitalisation de l'enfant * n (%)	46 (16,4)	66 (11,8)	0,03
Ictère néonatal (photothérapie) n (%)	22 (7,9)	71 (12,7)	0,09
Décès nouveau né n (%)	10 (3,6)	6 (1,1)	0,01

**Tableau 8 : Caractéristiques néonatales dans les populations VIH+ et VIH-**

\* Hospitalisation en néonatalogie ou réanimation néonatale.

#### 4.4. Complications de la grossesse des patientes VIH+

##### 4.4.1. Facteurs de risque de PE ou d'hypotrophie vasculaire ou de Doppler utérin pathologique ou de prématurité au sein du groupe de patientes VIH+

La prise d'un traitement ARV avant la grossesse est associée de façon non significative à l'augmentation des pathologies vasculo-placentaires, notamment l'hypotrophie d'origine vasculaire <10<sup>ème</sup> percentile (ORb=1,78, IC 95% : 0,92 – 3,46).

Une charge virale > 50 copies/ml est associée à une diminution des complications à type de PE, hypotrophie vasculaire et Doppler utérins pathologiques, mais de façon non significative.

Un taux de CD4 > 300/mm<sup>3</sup> avant et/ou en début de grossesse est associé de façon non significative à une diminution des risques de PE (ORb=0,25, IC95% : 0,05 – 1,35) et d'hypotrophie vasculaire < 10<sup>ème</sup> percentile (ORb=0,7, IC95% : 0,30 – 1,89).

Les ORb entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats sont reportés dans le tableau 9.

Une charge virale > 50 copies/ml avant la grossesse ou en début de grossesse est associée de façon significative à une diminution du taux de prématurité <37 SA (ORb=0,35, IC95% : 0,14 – 0,83 et ORb=0,32, IC95% : 0,16 – 0,65 respectivement).

	Prééclampsie	Hypotrophie < 10 <sup>ème</sup> percentile	Hypotrophie < 3 <sup>ème</sup> percentile	Doppler utérin pathologique
	ORb (IC 95%)	ORb (IC 95%)	ORb (IC 95%)	ORb (IC 95%)
Traitement anti rétroviral (Oui vs Non)				
Avant la grossesse	1,04 (0,29 - 3,68)	1,78 (0,92 - 3,46)	1,34 (0,48 - 3,71)	1,32 (0,69 - 2,51)
Premier trimestre	1,51 (0,38 - 6,00)	1,09 (0,54 - 2,14)	0,95 (0,33 - 2,762)	1,33 (0,67 - 2,63)
Traitement anti rétroviral par IP (Oui vs Non)				
Avant la grossesse	0,72 (0,18 - 2,86)	1,50 (0,78 - 2,89)	1,74 (0,63 - 4,81)	0,97 (0,50 - 1,89)
Premier trimestre	0,88 (0,25 - 3,14)	0,92 (0,48 - 1,76)	1,02 (0,36 - 2,89)	1,07 (0,56 - 2,03)
Taux de CD4 (> 300/mm <sup>3</sup> vs < 300/mm <sup>3</sup> )				
Avant la grossesse	0,25 (0,05 - 1,35)	0,74 (0,30 - 1,89)	2,85 (0,35 - 23,24)	1,11 (0,44 - 2,83)
Premier trimestre	0,60 (0,14 - 2,48)	0,78 (0,35 - 1,74)	1,70 (0,36 - 7,96)	0,78 (0,36 - 1,67)
Charge virale (> 50 copies/ml vs < 50/copies/ml)				
Avant la grossesse	0,80 (0,18 - 3,45)	0,49 (0,21 - 1,14)	0,56 (0,14 - 2,24)	0,70 (0,32 - 1,54)
Premier trimestre	0,75 (0,19 - 2,86)	0,82 (0,41 - 1,65)	0,80 (0,26 - 2,45)	0,92 (0,47 - 1,81)
Stade CDC	1,15 (0,29 - 4,47)	0,81 (0,43 - 1,53)	0,73 (0,27 - 1,98)	0,81 (0,42 - 1,58)
Aspégic®/Kardégic (Oui vs Non)	1,85 (0,63 - 5,43)	2,05 (1,03 - 4,05)	1,84 (0,62 - 5,39)	2,07 (1,03 - 4,13)
Antécédent hypertensif (Oui vs Non)	13,92 (5,97 - 32,41)	0,79 (0,47 - 1,32)	0,71 (0,30 - 1,64)	1,23 (0,76 - 2,01)

**Tableau 9 : Associations entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats exprimées en Odds Ratio bruts (ORb)**

#### 4.4.2. Facteurs de risque du critère composite vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10ème percentile) au sein du groupe de patientes VIH+

Le tableau 10 illustre le taux de complications vasculaires selon le critère composite de complications vasculo-placentaires (association HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie dans un contexte de Doppler utérins pathologiques) au sein du groupe de patientes VIH+ en fonction du traitement ARV, de la charge virale et du taux de CD4 aux différents trimestres de la grossesse, à l'accouchement et dans le post-partum.

Un traitement ARV prescrit à tout moment de la grossesse est associé à une augmentation du taux de complications vasculo-placentaires, sans que cela soit significatif.

Une charge virale > 50 copies/ml au deuxième trimestre de la grossesse est significativement associée en analyse univariée à une diminution des complications vasculo-placentaires,  $p=0,007$ . Cette tendance est retrouvée aux premier et troisième trimestres, mais de façon non significative,  $p>0,05$ .

Un taux de CD4 < 300/mm<sup>3</sup> à toutes les périodes de la grossesse tend à être associé à une augmentation des complications vasculo-placentaires, mais de façon non significative,  $p>0,05$ .

Le tableau 11 représente l'analyse multivariée de l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire (critère composite) et les paramètres immuno-viraux, avec ajustement sur l'âge.

Il n'existe pas de lien significatif entre les paramètres immuno-viraux et la survenue de complications vasculo-placentaires (critère composite).

	<b>Complication vasculaire *</b> n = 21	<b>Pas de complication vasculaire *</b> n = 259	<b>P</b>
<b>Traitement anti rétroviral n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 134	11 (52,4)	123 (47,5)	0,75
Premier trimestre n= 166	14 (66,7)	152 (58,7)	0,58
Deuxième trimestre n= 240	18 (85,7)	222 (85,7)	0,71 **
Troisième trimestre n= 265	19 (90,5)	246 (95,0)	0,12 **
<b>Traitement anti rétroviral par inhibiteur de protéase n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 101	7 (33,3)	94 (36,3)	0,72
Premier trimestre n= 144	10 (47,6)	134 (51,7)	0,61
Deuxième trimestre n= 218	14 (66,7)	204 (78,8)	0,11
<b>Taux de CD4 &lt; 300/mm<sup>3</sup> n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 38	5 (23,8)	33 (12,7)	0,17
Premier trimestre n= 54	5 (23,8)	49 (18,9)	0,75
Deuxième trimestre n= 55	5 (23,8)	50 (19,3)	0,76
Troisième trimestre n= 56	4 (19,1)	52 (20,1)	0,71 **
Accouchement n= 36	3 (14,3)	33 (12,7)	0,55 **
Post Partum n= 32	3 (14,3)	29 (11,2)	0,58 **
<b>Charge virale &gt; 50 copies/ml n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 79	4 (19,1)	75 (29,0)	0,28 **
Premier trimestre n= 122	8 (38,1)	114 (44,0)	0,54
Deuxième trimestre n= 122	3 (14,3)	119 (45,9)	0,01 **
Troisième trimestre n= 65	1 (4,8)	64 (24,7)	0,08 **
Accouchement n= 33	0	33 (12,7)	0,14 **
Post Partum n= 32	2 (9,5)	28 (10,8)	1,00 **

**Tableau 10 : Taux de complications vasculaires au sein de la population VIH+**

\* Critère composite de complications vasculo-placentaires = association hypertension artérielle gravidique et/ou pré éclampsie et/ou hypotrophie vasculaire < 10<sup>ème</sup> percentile (hypotrophie dans un contexte de Doppler utérin pathologique et/ou Doppler ombilical pathologique et/ou contexte vasculaire après élimination des autres étiologies)

\*\* Test de Fisher

	<b>ORa</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Age</b>		
< 35 ans	1	1,37 – 6,94
≥ 35 ans	3,08	
<b>CD4 à la conception</b>		
> 300 /mm <sup>3</sup>	1	0,33 – 1,72
≤ 300 /mm <sup>3</sup>	0,75	
<b>Charge virale à la conception</b>		
< 50 copies/ml	1	0,49 – 2,84
≥ 50 copies/ml	1,18	
<b>Traitement ARV avant la grossesse</b>		
Non	1	0,41 – 2,55
Oui	1,02	

**Tableau 11 : Analyse multivariée de l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire (critère composite) et les paramètres immuno-viraux.**

Critère composite de complications vasculo-placentaires = association hypertension artérielle gravidique et/ou pré éclampsie et/ou hypotrophie vasculaire < 10<sup>ème</sup> percentil

## 5. Discussion

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'incidence des complications vasculo-placentaires pendant la grossesse chez des patientes VIH+ et VIH-. Nous ne retrouvons pas de différence significative des taux d'HTAG, de PE ou de RCIU vasculaire après comparaison des grossesses de 280 patientes VIH+ et de 560 patientes VIH- appariées selon l'âge, la parité et l'origine géographique.

Les études à ce sujet sont discordantes et il est souvent difficile de distinguer ce qui est une conséquence directe de l'action du VIH, de ce qui est une complication du traitement antirétroviral [32].

Les études comparant des patientes VIH+ non traitées à des patientes VIH- (Tableau 12) ne mettent pas en évidence de différence significative de taux de prééclampsie entre les deux groupes [27, 33-36]. Elles sont issues de cohortes anciennes ou bien de régions dans lesquelles la prise en charge des patientes enceintes séropositives pour le VIH est difficile à mettre en place. Les données y sont malheureusement parfois incomplètes et difficilement interprétables. Par exemple Frank et al. retrouvent dans une étude portant sur 704 patientes VIH+ non traitées et 1896 patientes VIH- des taux d'éclampsie et/ou de PE non significativement différents entre les groupes VIH+ (5,7%) et VIH- (5,2%),  $p=0,61$ , mais toutes les données concernant la sévérité de l'infection ne sont pas disponibles [35].

La plupart des études récentes considèrent des patientes VIH+ prises en charge avec un traitement pendant la grossesse (Tableau 13) et les données y sont contradictoires [20, 21, 27-29, 37, 38].

Certaines études incriminent les ARV, et plus particulièrement HAART, dans la pathogénèse de la PE [27, 28]. Wimalasundera et al. publient en 2002 dans le Lancet une étude de cohorte portant sur 137 patientes infectées par le VIH (dont 61 sans ARV) et 214 patientes



VIH-. Le taux de PE est significativement plus élevé dans le groupe de patientes VIH+ traitées par HAART que dans les groupes de patientes VIH+ non traitées ou traitées par mono/bi thérapie [27]. En 2006, Suy et al. montrent à partir d'une cohorte de 472 patientes VIH+ et de 8768 patientes VIH- qu'un traitement type HAART est associé à un taux de PE supérieur à celui de la population témoin non VIH [28].

Pour d'autre, le taux de PE est plus bas [21, 29] ou identique [27, 37] chez des patientes VIH+ traitées par HAART que chez des patientes VIH-. En 2004, Mattar et al., dans une étude portant sur 123 patientes VIH+ traitées (mono thérapie ou HAART) et 1708 patientes VIH-, montrent un taux de PE significativement plus bas dans le groupe VIH+ traité (0,8%) que dans le groupe VIH- (10,6%),  $p=0,002$ . Ce résultat est totalement discordant avec les données de Suy, mais il existe dans cette étude un biais quant à l'origine géographique de patientes inégale dans les deux groupes [29]. En 2007, Boer et al. publient une étude portant sur 143 patientes VIH+ traitées intensivement et 196 patientes VIH- avec des taux de PE de 2% et 1% respectivement, sans différence significative [30].

Notre étude est rétrospective et présente les biais inhérents à ce type de méthode. Cependant, nos deux groupes sont comparables en ce qui concerne les principaux antécédents et caractéristiques démographiques tels que l'âge (critère d'appariement), le poids et l'IMC avant la grossesse, l'origine géographique (critère d'appariement), la parité (critère d'appariement), les antécédents personnels d'hypertension, de néphropathie, de diabète et la consommation de drogue. Les patientes ont été régulièrement suivies pendant la grossesse avec une prise en charge homogène du VIH en raison de la période d'inclusion courte : de 2006 à 2010. L'effectif de notre étude est au final légèrement supérieur au nombre de sujets nécessaires calculé avant inclusion. A noter que dans notre étude, 85,7% de patientes sont originaires d'Afrique noire, ce qui est expliqué d'une part par une plus forte prévalence de l'infection VIH dans cette région du globe [1] et d'autre part par la proximité de notre centre du lieu de résidence d'une grande communauté africaine.

Les connaissances physiopathologiques de l'impact du VIH et des ARV sur la grossesse confortent nos résultats :

L'origine de la PE est multifactorielle et le rôle du système immunitaire comme facteur étiologique proposé par Need en 1975 [39] puis largement développé [40-42], est maintenant certain. On peut ainsi considérer la PE comme une réponse inflammatoire maternelle généralisée et excessive [18]. Une dépression de l'immunité lors de l'infection par le VIH pourrait alors entraîner une inhibition de cette réponse immunitaire excessive et par ce biais réduire le risque de PE observé dans certaines études [32].

Cette théorie est confortée par les résultats de notre étude qui suggère que des charges virales élevées (> 50 copies/ml) sont systématiquement associées, mais de façon non significative, à un effet protecteur des complications à type de PE, hypotrophie vasculaire et Doppler utérins pathologiques.

Notre étude montre qu'au sein de la population VIH+, un taux de CD4 < 300/mm<sup>3</sup> à toutes les périodes de la grossesse tend à être associé à une augmentation des complications vasculo-placentaires, mais de façon non significative. L'analyse de la littérature conforte ce résultat. Du point de vue immunitaire, la grossesse normale est associée à une transition de l'immunité maternelle prédominante Th1 vers Th2, une persistance de l'immunité Th1 entraînant une réponse inflammatoire vers le fœtus et son rejet [43]. Les taux sanguins maternels de cellules immunitaires régulatrices, telles que CD4+ FOXP3+, sont normalement augmentés pendant la grossesse pour limiter le rejet du fœtus [44]. Leur diminution est alors associée à une persistance des phénomènes de rejet du fœtus et à la pré éclampsie [45, 46].

Une étude portant sur 1331 patientes VIH+ et 534 patientes VIH- indique qu'un taux de CD4 <200/μl est associé de façon indépendante à un plus fort risque de lésions vasculaires carotidiennes (OR 2,00 - IC95% 1.22-3.28) sans relation avec un type de traitement ARV particulier [47]. Baker et Savvidou ne trouvent quant à eux pas de corrélation entre taux de CD4

et lésion vasculaire [48, 49], mais Savvidou précise que le résultat doit être interprété avec prudence en raison du taux de CD4 globalement élevé dans son étude (>250 cellules/ $\mu$ l) [49].

On aurait pu supposer qu'un taux de CD4 élevé soit en rapport avec une augmentation de pathologies vasculo-placentaires, quand l'on sait que la présence de CD4 fonctionnels participe à l'activation de cellules endothéliales et musculaires lisses artérielles humaines par le VIH [50, 51]. Mais cela n'est pas confirmé par la pratique clinique.

Toutes ces données insistent sur la nécessité d'inclure systématiquement les taux de CD4 dans les études portant sur la PE et le VIH, ce qui n'est pas toujours réalisé [35].

On suspecte aussi que le virus lui-même soit directement responsable d'une dysfonction vasculaire favorisant la PE.

Ainsi, les cellules musculaires lisses artérielles humaines peuvent être activées par la gp120, une glycoprotéine d'enveloppe du VIH, au moyen des deux co-récepteurs CXCR4 et CCR5 et de la présence de CD4 fonctionnels [50]. Le facteur tissulaire alors synthétisé est responsable de l'initiation de la cascade de coagulation [50].

Les cellules endothéliales humaines peuvent aussi être directement activées par les protéines virales gp120 et Tat (transactivateur de la réplication virale) [51]. L'action synergique de ces protéines et de cytokines inflammatoires aboutit à l'activation endothéliale, l'apoptose ou la prolifération tissulaire [51]. Il existe, en dehors de tout traitement, une corrélation significative entre les taux de marqueurs de l'activation vasculaire (soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM)-1 et facteur Von Willebrand) et la charge virale [52].

Ces données physiopathologiques sont appuyées par les résultats publiés en 1993 de l'autopsie de 8 jeunes patients infectés par le VIH, non traités et sans pathologie cardiovasculaire. L'examen anatomopathologique des artères coronaires montrait alors une athérosclérose majeure et une fibrose de la média très probablement attribuables à l'action du virus [53]. Plus récemment, 3 études mettent en évidence par mesures échographique et Doppler

une dysfonction vasculaire chez des patients VIH+ traités ou non par rapport à des patients VIH- [48, 54, 55].

Notre étude met en évidence un taux de Doppler utérins pathologiques plus important dans le groupe VIH+ (16,8% vs 12,5%,  $p=0,02$ ) après contrôle à 25 SA, ce qui est associé à une augmentation du risque de complications vasculaires [56]. Une étude portant sur 76 patientes VIH+ enceintes, couplée avec 2280 patientes VIH- enceintes n'a pas trouvé de différence significative entre les index de pulsatilité des artères utérines des patientes des deux groupes mesurés entre 11+0 SA et 13+6 SA, ni au sein du groupe VIH+ selon les types de traitements pris à cette période (HAART +/- IP +/- INNTI ou monothérapie) [49]. Les auteurs attribuent ce résultat soit à une absence d'effet du virus sur les artères utérines ou soit à une compensation de la rigidification artérielle par l'effet vasodilatateur des œstrogènes pendant la grossesse [49]. Cette absence de différence pourrait aussi être expliquée par le terme trop précoce de réalisation des Doppler utérins.

Une des hypothèses avancées pour expliquer la majoration du risque de PE par HAART serait sa toxicité directe sur le foie, avec une perturbation de la sécrétion de retinol-binding protein (RBP) et une diminution des concentrations sanguines de rétinol ou vitamine A [22].

Le taux sanguin de RBP4, la forme plasmatique de RBP [57], semble stable au cours de la grossesse normale [58-63] et ses variations de taux pendant la PE restent discutées : augmentation [64] d'autant plus importante que la PE est diagnostiquée avant 37 SA (10257,6 ng/ml vs 9080,9 ng/ml pour une grossesse normale,  $p=0,002$ ) [62], stabilité [63, 65] ou diminution [66].

Le taux sanguin maternel de vitamine A est quant à lui en effet significativement plus bas chez les patientes prééclamptiques que chez les patientes avec une grossesse normale ou non enceintes [67]. Sa dégradation pourrait refléter le processus de stress oxydatif, un des composants de la physiopathologie de la PE [68]. On note que la supplémentation systématique en vitamine A de ces patientes, pour servir de tampon pour les radicaux libres toxiques [69]

augmentés pendant les phénomènes de PE [70] est une question très débattue [71, 72]. Ce serait potentiellement délétère en augmentant le taux de transmission materno-fœtale du VIH [71], notamment par stimulation de la réplication du VIH [73].

Certains ARV passent la barrière placentaire et entraînent des complications [74] telles que des mutations de l'ADN mitochondrial fœtal par inhibition ou diminution de l'affinité de la gamma-polymérase aboutissant à une dysfonction mitochondriale et à un stress oxydatif [5, 75].

Wolf et al. montrent cependant qu'un traitement ARV (association contenant ou non des IP ou INNTI) permet de réduire en 5 à 13 mois les taux sanguins de marqueurs de l'activation endothéliale (soluble vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1, et von Willebrand factor) [52].

Prééclampsie : patientes VIH+ non traitées VS patientes VIH-									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ non traitées	Nombre de patientes VIH-	Conclusion	Détail
Patil [33]	2011	AIDS Care	Rétrospective	Inde	342	212	130	=	9,4% vs 6,2%, p=0,28
Kourtis [34]	2006	AIDS	Rétrospective	Etats Unis	4289490	6143	4283347	=	9,9% vs 7,3%, aOR : 1.13 IC95% (0.82–1.56)
Franck [35]	2004	Obstet Gynecol	Rétrospective	Afrique du Sud	2600	704	1896	=	5,7% vs 5,2%, p=0,61
de Groot [36]	2003	Int J Gyn Obst	Prospective	Afrique du Sud	251	81	170	=	43,2% vs 35,9% vs p=0,26
Wimalasundera [27]	2002	Lancet	Rétrospective	Angleterre	275	61	214	=	0% vs 6%, p=0,07

**Tableau 12 : Revue de la littérature sur le taux de prééclampsie entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH-**

= : Pas de différence significative de taux de prééclampsie entre les groupes VIH+ non traitées et VIH-

**Pré-éclampsie : patientes VIH+ traitées**

Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ traitées	Groupe témoin	Conclusion	Détail
Boyajian [37]	2012	J Obstet Gyn Can	Rétrospective, Cohorte	Canada	364	91 HAART	273 VIH-	=	3.3% vs. 5.1%; aOR 0.59; IC95% (0.11- 3.08)
Patel [20]	2010	J of Infect Disease	Cohorte prospective	Etats Unis Porto Rico	777	558 ARV + IP	219 ARV - IP	=	HTAG : 3% vs 4%, p=0,55
Haeri [21]	2009	AJOG	Cohorte, Rétrospective	Etats Unis	453	151 HAART	302 VIH-	↘	6% vs 12%, p=0,04, aOR : 0.55 IC95% (0.26-1.2)
Boer [30]	2007	BJOG	Cohorte	Pays-Bas	241	143 +/- HAART	98 VIH-	=	2% vs 1%, p>0,05
Bodkin [38]	2006	J Of Clin Nursing	Rétrospectif	Afrique du Sud	313	212 VIH+ +/- ARV	101 VIH-	↗	16,98% vs 9,90%, p=0,06
Suy [28]	2006	AIDS	Cohorte	Espagne	9240	472 VIH+ +/- ARV	8768 VIH-	↗	aOR, 4.9; IC95% (2.4–10.1)
Mattar [29]	2004	Eur J Of Obst Gyn	Rétrospectif	Brésil	1831	123 Mono ou HAART	1708 VIH-	↘	0,8% vs 10,6%, p=0,0017
Wimalasundera [27]	2002	Lancet	Rétrospective	Angleterre	137	76 HAART	61 VIH+ ARV-	↗	11% vs 0%, p=0,0087
					153	76 HAART	77 Mono ou bi ARV	↗	11% vs 1%, p=0,018
					290	76 HAART	214 VIH-	=	11% vs 6%, p=0,2

**Tableau 13 : Revue de la littérature sur les taux de prééclampsie dans des populations de patientes VIH+ traitées**

↗/↘/= : augmentation/diminution/ pas de différence significative du taux de prééclampsie

Notre étude relève dans le groupe VIH+ une diminution significative des poids de naissance (2902g vs 3201g,  $p < 0,001$ ) et des percentiles des poids de naissance rapportés au terme et au sexe (41,6<sup>ème</sup> percentile vs 46,6<sup>ème</sup> percentile,  $p = 0,02$ ). Le problème récurrent rencontré dans l'analyse de la littérature sur la question de la relation entre RCIU, VIH et ARV est la présence de nombreux facteurs confondant non ou improprement pris en compte. Nous reportons dans les tableaux 15 et 14 les études évaluant le poids de naissance des enfants de patientes VIH + selon que ces dernières bénéficient [16, 19-21, 24, 25, 37, 38, 76-80] ou non [6, 33, 81-86] d'un traitement ARV.

Selon une étude de 2009, le traitement HAART est associé à une diminution significative du poids de naissance avec une relation linéaire entre le rapport dosage maternel/dosage fœtal et le poids pour certaines molécules (Nevirapine, Nelfinavir, Atazanavir et Lopinavir) [23]. Cependant, une étude rétrospective française, menée à partir de la cohorte de l'enquête périnatale française (EPF), portant sur 9129 enfants nés de mère VIH traitées ne retrouve pas de différence entre les cas traités par monothérapie entre 1999 et 2004 et ceux traités intensivement entre 2005 et 2006 [19].

Les autres facteurs associés à un retard de croissance sont : un taux bas de CD4 [79, 87, 88] justifiant l'introduction d'un traitement antirétroviral, l'utilisation de drogues [78, 79, 85, 87, 89-92], le paludisme et l'anémie [93]. On ne relève dans notre étude que peu de consommatrices de drogues et notamment peu de patientes tabagiques par rapport à la population française pendant la grossesse (<10% vs 17%) [94]. Cette donnée est importante, car l'utilisation de drogues et le tabagisme sont souvent des facteurs confondants dans des études internationales concernant le VIH et la grossesse [16, 21, 78, 85, 87, 91].



RCIU : patientes VIH+ non traitées VS patientes VIH-									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ non traitées	Nombre de patientes VIH-	Conclusion	Détail
Patil [33]	2011	AIDS Care	Rétrospective	Inde	342	212	130	=	PPAG : 10,4%vs13,1%, p=0,45
									PPN : 31,1% vs 36,9%, p=0,27
Iroha [81]	2007	West Afr J Med	Prospective	Nigeria	262	132	130	↗	PPN: OR5.77, IC95% (2.19-16.80)
Kalanda [82]	2005	Arch Dis Child Fetal Neonatal	Prospective	Malawi	621	159	462	↗	PPAG : aOR : 1.76 IC95% (1.04-2.98)
Castetbon [84]	1999	Journal of Tropical Ped	Prospective	Rwanda	371	177	194	=	p=0,61
Taha [6]	1995	Int J of Epidemio	Prospective	Malawi	1385	-	-	↗	7.7% versus 4.4%, p = 0.02
Bulterys [83]	1994	Pediatr Infect Dis J	Prospective	Rwanda	627	318	309	↗	PN : 2706g vs 2825g; p = 0.002
Maas [85]	1990	Monatsschr Kinderheilkd	Prospective	Allemagne	54	17	37	003D	p>0,05
Johnstone [86]	1988	BMJ	Retrospective	Ecosse	114	50	64	=	p>0,05

**Tableau 14 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie entre des patientes VIH+ non traitées et VIH-**

↗: augmentation significative du taux de retard de croissance et/ou de petit poids de naissance dans le groupe de patientes VIH+ non traitées

= : pas de différence significative des taux des retard de croissance et/ou de petit poids de naissance entre les deux groupes

PPAG : petit poids pour l'âge gestationnel, PPN : petit poids de naissance, PN : poids de naissance

RCIU : patientes VIH+ traitées									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ traitées	Groupe témoin	Conclusion	Détail
Boyajian [37]	2012	J Obstet Gynaecol Can	Rétrospective, Cohorte	Canada	364	91 HAART	273 VIH-	=	PPAG 20%vs9%aOR 2.08,IC95%(0.89-5.24)
								↗	PPN 20%vs10%;aOR 2.9 IC95% (1.47-5.78)
Joseph [76]	2011	J Coll Phys Surg Pak	Cohorte	Nigeria	249	HAART	VIH+ non traité	↘	RCIU : 6,3% vs 20.5%, p = 0.003 PPN : p<0,05
Rudin [16]	2011	HIV Med	Cohorte	Suisse	1033	409 HAART	624 VIH+ non traitées	=	2.9 kg (2.6–3.2) vs 3.1 kg (2.8–3.4), p>0,05
					771	147 mono ou bi ART	624 VIH+ non traitées	=	2.9 kg (2.6–3.3) vs 3.1 kg (2.8–3.4), p>0,05
Patel [20]	2010	The J of Infect Disease	prospective	Etats Unis	777	558 ARV + IP	219 ARV - IP	=	OR : 1.36, IC95% (0.76–2.44)
Machado [24]	2009	Sex Transm Infect	Prospective	Brésil	696	130 ARV <conception	566 ARV >conception	↗	PPN 33.3% vs. 16.5%; p = 0.0002
					304	99 HAART avant conception	205 HAART après conception	↗	PPN 24%vs10%aOR: 3.6; IC95%:(1.7–7.7)
Briand [19]	2009	AIDS	Cohorte	France	5376	3644 HAART	1732 Monothérapie	=	3,9%vs4,0%, aOR 1.04 IC95% (0.77–1.42)
Haeri [21]	2009	AJOG	Cohorte, Retrospective	Etats Unis	453	151 HAART	302 VIH-	↗	PPAG : 13% vs 6%, p=0,03, aOR : 1.8 IC95%: (0.89 to 3.7)
								=	PPN : 7% vs 3, p=0,14
Areechokchai [77]	2009	The Open AIDS J	Cohorte	Thaïlande	206	164 ARV initié pendant la grossesse	42 ARV pendant accouchement	=	PPN : 19% vs ? %, p=0,065
Florida [78]	2008	HIV Clin Trials	Cohorte	Italie	1200	600 VIH+ ac ARV	600 VIH-	↗	PPN : 2799g vs. 2887g ; p=.007 PPAG : Z score : -0.430vs.-0.222; p=0 .001
Iqbal [79]	2008	Am J Perinatol			191	93 ARV + IP	98 ARV - IP	↗	SGA : 29% vs 15,3%, p=0,02
Boer [30]	2007	BJOG	Cohorte	Pays-Bas	241	143 +/- HAART	98 VIH-	=	SGA : OR 1.85; IC95% (0.77–4.44)
Cotter [25]	2006	The J Of InfectDisease	Cohorte	Etats Unis	207	134 ARV + IP	373 ARV - IP	=	17,3% vs 15,9% aOR : 0.8 IC95% (0.4–1.9)
Bodkin [38]	2006	J Of Clinical Nursing	Rétrospectif	Afrique du Sud	313	212 VIH+ +/- ARV	101 VIH-	↗	RCIU : 4,72% vs 0%, p=0,03 PN : 2969,98g vs 3138,43g, p=0,01
								=	RCIU : 16% vs 16%, p=1
Tuomala [80]	2002	N Eng J Med	Cohorte	Etats Unis	3266	2123 ARV+	1143 VIH+ ARV-	=	RCIU : 16% vs 16%, p=1

**Tableau 15 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie chez des patientes VIH+ traitées**

↗/↘: augmentation/diminution significative du taux de retard de croissance intra utérin et/ou de petit poids de naissance dans le groupe VIH+ traitées  
 = : pas de différence significative des taux des retard de croissance et/ou de petit poids de naissance entre les deux groupes  
 PPAG : petit poids pour l'âge gestationnel, PPN : petit poids de naissance, PN : poids de naissance

Nous trouvons un taux plus important de prématurité < 37 SA (18,6% vs 8,0%,  $p < 0,0001$ ) et < 32 SA (5% vs 2,3%,  $p = 0,04$ ) dans la population VIH+, ce qui est en accord avec l'analyse de la littérature. Ces données concernant la prématurité et le VIH sont à prendre en compte car elles constituent un biais dans de nombreuses études sur le RCIU qui considèrent le poids de naissance sans le rapporter au terme. Nous reportons dans les tableaux 17 et 16 les études évaluant le risque de prématurité des enfants de patientes VIH + selon que ces dernières bénéficient [16, 17, 20, 21, 24, 25, 37, 38, 76, 77, 80, 95] ou non [6, 33, 34, 36, 83, 86] d'un traitement ARV.

De nombreuses études alertent sur l'association entre la prescription de HAART [16, 17], notamment en péri-conceptionnel et le risque accru d'accouchement prématuré et donc de petit poids de naissance [24]. Boer et al. trouvent une augmentation significative du taux de prématurité dans le groupe VIH+ traité par rapport au groupe VIH- et ce d'autant plus qu'un traitement par HAART a été instauré avant 13 SA [30]. Mais Joseph et al. [76] montrent une plus grande proportion de prématurité et de petit poids de naissance dans le groupe de patientes non traitées par rapport au groupe de patientes sous HAART depuis le début de la grossesse ; on note que ce résultat est discutable car les patientes traitées par HAART avaient un meilleur suivi tout au long de leur grossesse. Les inhibiteurs de protéase ne semblent pas être associés de façon spécifique à un risque d'accouchement prématuré [20] même si certaines études plus anciennes pouvaient le laisser penser [25, 26].

Les autres principaux facteurs associés à la prématurité sont : le niveau socio économique, le suivi des patientes pendant la grossesse [33, 77, 96] et une consommation de tabac et de cocaïne [21].

Prématurité : patientes VIH+ non traitées VS patientes VIH-									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ non traitées	Nombre de patientes VIH-	Conclusion	Détail
Patil [33]	2011	AIDS Care	Rétrospective	Inde	342	212	130	=	13,7% vs 12,3%, p=0,72
Kourtis [34]	2006	AIDS	Rétrospective	Etats Unis	4289490	6143	4283347	↗	18,6% vs 10,6%, aOR : 1.19 IC95% (1.01–1.41)
de Groot [36]	2003	Int J Gyn Obst	Prospective	Afrique du Sud	251	81	170	=	67,1% vs 63,3%, p=0,56
Taha [6]	1995	Int J of Epidemio	Prospective	Malawi	1385	-	-	↗	12.7% versus 3.8%, p < 0.001
Bulterys [83]	1994	Pediatr Infect Dis J	Prospective	Rwanda	627	318	309	=	p>0,05
Johnstone [86]	1988	BMJ	Retrospective	Ecosse	114	50	64	=	p>0,05

**Tableau 16 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH-**

↗: augmentation du taux de prématurité dans le groupe de patientes VIH+ non traitées

= : pas de différence significative des taux de prématurité entre les deux groupes

Prématurité : patientes VIH+ traitées									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ traitées	Groupe témoin	Conclusion	Détail
Boyajian [37]	2012	J Obstet Gynaecol Can	Rétrospective, Cohorte	Canada	364	91 HAART	273 VIH-	=	15.6% vs. 11.4% aOR 1.70, IC95% (0.79-3.66)
Joseph [76]	2011	J Coll Physicians Surg Pak	Cohorte	Nigeria	249	HAART	VIH+ non traitées	↘	9,8% vs 25.0%, p = 0.005
Powis [95]	2011	J of Inf Diseases	Prospec, Randomisée	Botswana	530	267 HAART, IP +	263 HAART, IP-	↗	21.4% vs 11.8%, p = .003
Rudin [16]	2011	HIV Med	Cohorte	Suisse	1033	409 HAART	624 VIH+ non traitées	↗	24% vs 15%, p<0,001 OR : 1.8 IC95% (0.85–3.6)
					771	147 mono ou bi ART	624 VIH+ non traitées	↗	20% vs 15%, p<0,001 OR : 2.5 IC95% (1.4–4.3)
Townsend [17]	2010	BJOG	Méta analyse, 3 études cohorte	Etats Unis Europe	19585	9005 HAART	1481 Bithérapie	↗	OR : 1,5, IC95% (1.19–1.87)
Patel [20]	2010	The J of Infect Disease	Cohorte prospective	Etats Unis	777	558 ARV + IP	219 ARV - IP	=	OR 1.22; IC95% (0.70–2.12)
Machado [24]	2009	Sex Transm Infect	Prospective	Brésil	696	130 ARV <conception	566 ARV >conception	↗	26.3% vs. 17.7%; p = 0.09
					304	99 HAART avant conception	205 HAART après conception	↗	20,2% vs 10,2%, p = 0.009 aOR: 5.0; IC95% (1.5 – 17.0)
Haeri [21]	2009	AJOG	Cohorte, Rétrospective	Etats Unis	453	151 HAART	302 VIH-	=	Total : 18% vs 12%, p=0,09
								↗	Spontanée : 17% vs 8% aOR 2.27 IC95% (1.2-4.3)
Areechokchai [77]	2009	The Open AIDS J	Cohorte	Thaïlande	206	164 ARV initié pendant la grossesse	42 ARV pendant accouchement	↘	6,9% vs 19%, p=0,02
Boer [30]	2007	BJOG	Cohorte	Pays-Bas	241	143 +/- HAART	98 VIH-	↗	18% vs 9%, p=0,03
Cotter [25]	2006	The J Of Infect Disease	Cohorte	Etats Unis	207	134 ARV + IP	373 ARV - IP	↗	36,6% vs 27,1%, aOR : 1.8 IC95% (1.1–3.0)
Bodkin [38]	2006	J Of Clinical Nursing	Rétrospectif	Afrique du Sud	313	212 VIH+ +/- ARV	101 VIH-	↗	37,9 SA vs 38,5 SA, p=0,03
Tuomala [80]	2002	N Eng J Med	Cohorte	Etats Unis	3266	2123 ARV+	1143 VIH+ ARV-	=	16% vs 17%, p>0,05

**Tableau 17 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité chez des patientes VIH+ traitées**

↗/↘: augmentation/diminution du taux de prématurité dans groupe de patientes VIH+ traitées par rapport au groupe témoin.

Les autres données, plus générales, retrouvées par notre étude sont celles retrouvées dans la littérature :

Parmi la population VIH+, 42,5% ont eu leur diagnostic de séropositivité posé au décours d'un dépistage systématique organisé pendant une grossesse (27,1% pendant une grossesse antérieure et 15,4% pendant cette grossesse). Cela conforte les recommandations actuelles d'obligatoirement proposer le dépistage pendant toute grossesse et devrait inciter les médecins à davantage en faire l'information puisqu'en 2010 près de 27% des femmes enceintes n'avaient pas bénéficié de cette sérologie [94].

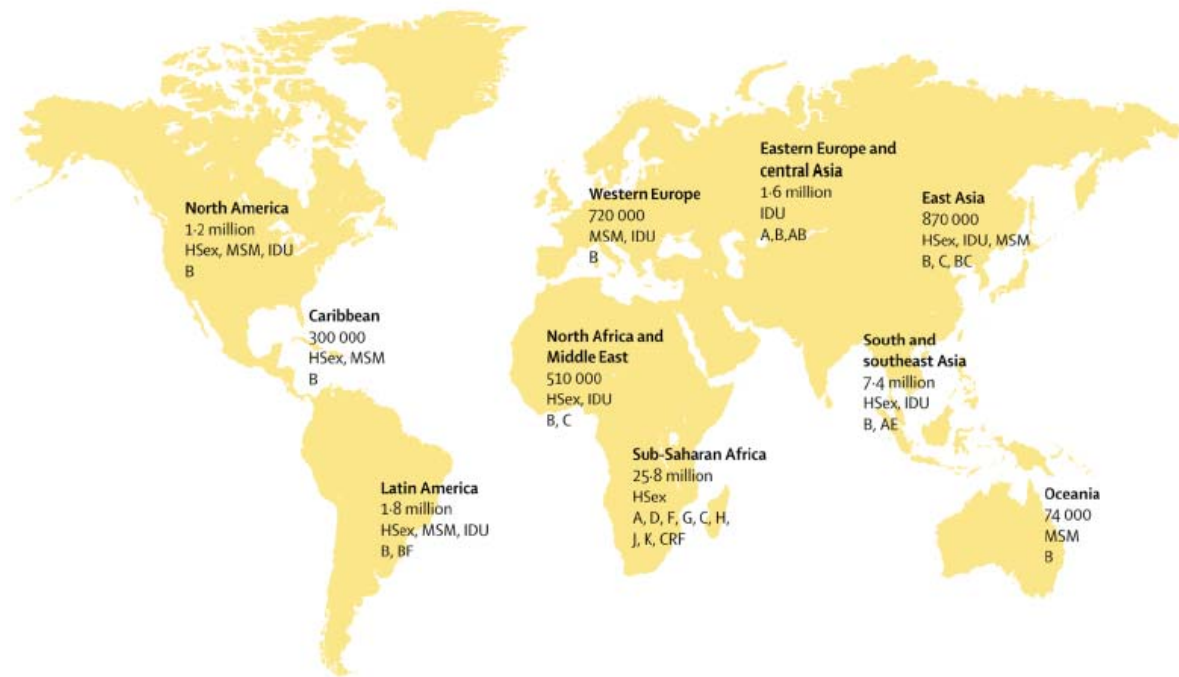
Dans notre étude, les patientes VIH+ ont significativement plus d'antécédents de conisation (6,8% vs 1,6%,  $p<0,001$ ), ce qui est explicable par l'histoire naturelle de l'infection human papilloma virus chez une patiente VIH+ [97], d'interruption volontaire de grossesse (48,6% vs 31,4%,  $p<0,001$ ), ce qui peut être corrélé dans la littérature à un mauvais suivi du VIH [98] et de césarienne (33,2% vs 18,6%,  $p<0,001$ ) en raison des recommandations pour prévenir la transmission materno-fœtale [99].

Lors d'un accouchement voie basse, le taux d'épisiotomie est significativement plus bas dans le groupe VIH+ que dans le groupe VIH- : 15,0% vs 32,8%,  $p<0,0001$ , sans augmentation du taux de lésions périnéales. Ces données sont aussi retrouvées par Azria et al. qui relie ces taux à un excès d'épisiotomie dans les populations VIH- [100]. La pratique de l'épisiotomie n'est réalisée chez les patientes VIH+ qu'en cas d'extrême nécessité pour limiter le risque de transmission materno-fœtale du VIH

## **6. Conclusion**

Dans notre étude, la prévalence des complications vasculo-placentaires n'est pas plus importante chez les femmes infectées par le VIH que chez celles qui ne le sont pas. Le VIH semble tout de même avoir un impact sur la grossesse, puisqu'un taux bas de CD4 ( $<300/\text{mm}^3$ ) et une charge virale indétectable ( $<50$  copies/ml) en début de grossesse tendent à être associés à une augmentation du risque de prééclampsie. Ces données sont confortées par l'analyse de la physiopathologie du VIH sur l'immunité et le système vasculaire. En revanche, le traitement antirétroviral n'est pas associé aux complications vasculo-placentaires. En analyse secondaire, les patientes VIH+ traitées ont un risque significativement supérieur d'accouchement prématuré et d'hypotrophie. Ces données, qui rejoignent celles de la littérature, devront faire l'objet d'une analyse ultérieure dans une étude dédiée.

## 7. Annexes



### Annexe i : Répartition mondiale de l'infection par le VIH, mode de transmission et sous-type VIH (Simon et al. [1])

HSex=hétérosexuelle. MSM=homosexuelle masculine. IDU=Injection de drogues intraveineuses.



Il s'agit d'une banque de données constituée en 1994 dont les informations proviennent de dossiers obstétricaux anonymisés issus de maternités volontaires, publiques ou privées, de toutes les régions de France métropolitaine ou des DOM-TOM, faisant parvenir, chaque année, au minimum un mois de leurs données (209 maternités ont participé à ce réseau depuis sa création). Afin d'exploiter des données récentes, seules celles de 1999 à 2005 ont été retenues pour le calcul.

Les critères d'inclusion sont : enfants dont l'âge gestationnel est compris entre 24 et 42SA et grossesses uniques et multiples. Les critères d'exclusion sont : enfants porteurs d'une malformation congénitale, enfants mort-nés, enfants dont le sexe est non déterminé ou non renseigné.

Le calcul porte au final sur 203 062 dossiers pour le poids, 172 016 pour la taille et 168 100 pour le périmètre crânien.

Le poids moyen et son écart-type sont calculés pour chaque âge gestationnel (en semaines d'aménorrhées (SA)) chez les garçons et chez les filles. La normalité est vérifiée pour chaque sous-échantillon. Pour modéliser le poids moyen et son écart type, une régression polynomiale et pondérée est effectuée pour ces deux mesures. Le Z score est calculé à partir de ces modèles.

Soit PO le poids observé, PP le poids prédit et ETP l'écart type prédit :

- $Z \text{ score} = (PO - PP) / ETP$ .
- $\text{centile} = (F(Z \text{ score}) * 100)$  où F est la fonction de répartition d'une loi N (0,1).

La méthodologie est la même pour la taille et le périmètre crânien à la naissance.

## **Annexe ii : Constitution de la base de données Audipog© ([www.audipog.net/](http://www.audipog.net/))**

## 8. Bibliographie

1. Simon, V., D.D. Ho, and Q. Abdool Karim, *HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment*. Lancet, 2006. **368**(9534): p. 489-504.
2. Kilmarx, P.H., *Global epidemiology of HIV*. Curr Opin HIV AIDS, 2009. **4**(4): p. 240-6.
3. Gray, G.E. and J.A. McIntyre, *HIV and pregnancy*. BMJ, 2007. **334**(7600): p. 950-3.
4. De Cock, K.M., H.W. Jaffe, and J.W. Curran, *The evolving epidemiology of HIV/AIDS*. AIDS, 2012. **26**(10): p. 1205-13.
5. Jitratkosol, M.H., et al., *Blood mitochondrial DNA mutations in HIV-infected women and their infants exposed to HAART during pregnancy*. AIDS, 2012. **26**(6): p. 675-83.
6. Taha, T.E., et al., *The effect of human immunodeficiency virus infection on birthweight, and infant and child mortality in urban Malawi*. Int J Epidemiol, 1995. **24**(5): p. 1022-9.
7. Tubiana, R., et al., *Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1)*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(4): p. 585-96.
8. Cooper, E.R., et al., *Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. **29**(5): p. 484-94.
9. Volmink, J., et al., *Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD003510.
10. Yeni, *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*. Recommandations du groupe d'experts : Ministère de la Santé et des Solidarités : Paris, 2008.
11. Sturt, A.S., E.K. Dokubo, and T.T. Sint, *Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women*. Cochrane Database Syst Rev, 2010. **3**: p. CD008440.
12. Townsend, C.L., et al., *Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-1-infected women in the United Kingdom and Ireland, 1990 to 2003*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. **42**(1): p. 91-4.
13. Fujinaga, M., M. Schulte, and M. Holodniy, *Assessment of developmental toxicity of antiretroviral drugs using a rat whole embryo culture system*. Teratology, 2000. **62**(2): p. 108-14.
14. Joao, E.C., et al., *Maternal antiretroviral use during pregnancy and infant congenital anomalies: the NISDI perinatal study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. **53**(2): p. 176-85.
15. Townsend, C.L., et al., *Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2007*. AIDS, 2009. **23**(4): p. 519-24.
16. Rudin, C., et al., *Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data*. HIV Med, 2011. **12**(4): p. 228-35.
17. Townsend, C., et al., *Antiretroviral therapy and preterm delivery-a pooled analysis of data from the United States and Europe*. BJOG, 2010. **117**(11): p. 1399-410.

18. Redman, C.W., G.P. Sacks, and I.L. Sargent, *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(2 Pt 1): p. 499-506.
19. Briand, N., et al., *No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation*. AIDS, 2009. **23**(10): p. 1235-43.
20. Patel, K., et al., *Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy*. J Infect Dis, 2010. **201**(7): p. 1035-44.
21. Haeri, S., et al., *Obstetric and newborn infant outcomes in human immunodeficiency virus-infected women who receive highly active antiretroviral therapy*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(3): p. 315 e1-5.
22. Mawson, A.R., *Effects of antiretroviral therapy on occurrence of pre-eclampsia*. Lancet, 2003. **361**(9354): p. 347-8.
23. Ivanovic, J., et al., *Transplacental transfer of antiretroviral drugs and newborn birth weight in HIV-infected pregnant women*. Curr HIV Res, 2009. **7**(6): p. 620-5.
24. Machado, E.S., et al., *Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception*. Sex Transm Infect, 2009. **85**(2): p. 82-7.
25. Cotter, A.M., et al., *Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth?* J Infect Dis, 2006. **193**(9): p. 1195-201.
26. Kowalska, A., et al., *Effect of antiretroviral therapy on pregnancy outcome in HIV-1 positive women*. Med Wieku Rozwoj, 2003. **7**(4 Pt 1): p. 459-68.
27. Wimalasundera, R.C., et al., *Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution*. Lancet, 2002. **360**(9340): p. 1152-4.
28. Suy, A., et al., *Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy*. AIDS, 2006. **20**(1): p. 59-66.
29. Mattar, R., et al., *Preeclampsia and HIV infection*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. **117**(2): p. 240-1.
30. Boer, K., et al., *The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery*. BJOG, 2007. **114**(2): p. 148-55.
31. *From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults*. JAMA, 1993. **269**(6): p. 729-30.
32. Hall, D.R., *Is pre-eclampsia less common in patients with HIV/AIDS?* J Reprod Immunol, 2007. **76**(1-2): p. 75-7.
33. Patil, S., et al., *Impact of maternal human immunodeficiency virus infection on pregnancy and birth outcomes in Pune, India*. AIDS Care, 2011. **23**(12): p. 1562-9.
34. Kourtis, A.P., et al., *Hospitalizations of pregnant HIV-infected women in the USA prior to and during the era of HAART, 1994-2003*. AIDS, 2006. **20**(14): p. 1823-31.
35. Frank, K.A., E.J. Buchmann, and R.C. Schackis, *Does human immunodeficiency virus infection protect against preeclampsia-eclampsia?* Obstet Gynecol, 2004. **104**(2): p. 238-42.
36. de Groot, M.R., et al., *HIV infection in critically ill obstetrical patients*. Int J Gynaecol Obstet, 2003. **81**(1): p. 9-16.

37. Boyajian, T., P.S. Shah, and K.E. Murphy, *Risk of preeclampsia in HIV-positive pregnant women receiving HAART: a matched cohort study*. J Obstet Gynaecol Can, 2012. **34**(2): p. 136-41.
38. Bodkin, C., H. Klopper, and G. Langley, *A comparison of HIV positive and negative pregnant women at a public sector hospital in South Africa*. J Clin Nurs, 2006. **15**(6): p. 735-41.
39. Need, J.A., *Pre-eclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies*. Br Med J, 1975. **1**(5957): p. 548-9.
40. Robillard, P.Y., et al., *Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception*. Lancet, 1994. **344**(8928): p. 973-5.
41. Robertson, S.A., J.J. Bromfield, and K.P. Tremellen, *Seminal 'priming' for protection from pre-eclampsia-a unifying hypothesis*. J Reprod Immunol, 2003. **59**(2): p. 253-65.
42. Dekker, G.A., P.Y. Robillard, and T.C. Hulsey, *Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies*. Obstet Gynecol Surv, 1998. **53**(6): p. 377-82.
43. Sargent, I.L., A.M. Borzychowski, and C.W. Redman, *Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview*. Reprod Biomed Online, 2007. **14 Spec No 1**: p. 111-7.
44. Somers, D.A., et al., *Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset*. Immunology, 2004. **112**(1): p. 38-43.
45. Prins, J.R., et al., *Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells in maternal blood*. Hypertens Pregnancy, 2009. **28**(3): p. 300-11.
46. Sasaki, Y., et al., *Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+) CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia*. Clin Exp Immunol, 2007. **149**(1): p. 139-45.
47. Kaplan, R.C., et al., *Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men*. AIDS, 2008. **22**(13): p. 1615-24.
48. Baker, J.V., et al., *Untreated HIV infection and large and small artery elasticity*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **52**(1): p. 25-31.
49. Savvidou, M.D., et al., *First trimester maternal uterine artery Doppler examination in HIV-positive women*. HIV Med, 2011. **12**(10): p. 632-6.
50. Schecter, A.D., et al., *HIV envelope gp120 activates human arterial smooth muscle cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(18): p. 10142-7.
51. Chi, D., et al., *The effects of HIV infection on endothelial function*. Endothelium, 2000. **7**(4): p. 223-42.
52. Wolf, K., et al., *Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1*. J Infect Dis, 2002. **185**(4): p. 456-62.
53. Paton, P., et al., *Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection*. Res Virol, 1993. **144**(3): p. 225-31.
54. Schillaci, G., et al., *Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection*. Hypertension, 2008. **52**(2): p. 308-13.
55. Bonnet, D., et al., *Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children*. AIDS, 2004. **18**(7): p. 1037-41.
56. Akolekar, R., et al., *Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks*. Prenat Diagn, 2011. **31**(1): p. 66-74.

57. Rocchi, M., et al., *Regional mapping of RBP4 to 10q23----q24 and RBP1 to 3q21----q22 in man*. Somat Cell Mol Genet, 1989. **15**(2): p. 185-90.
58. Beetham, R., et al., *Urinary excretion of albumin and retinol-binding protein during normal pregnancy*. J Clin Pathol, 1988. **41**(10): p. 1089-92.
59. Chan, T.F., et al., *Increased serum retinol-binding protein 4 concentrations in women with gestational diabetes mellitus*. Reprod Sci, 2007. **14**(2): p. 169-74.
60. Gero, G., et al., *Increased urinary excretion of retinol-binding protein during normal pregnancies*. Clin Chem, 1986. **32**(5): p. 916-7.
61. Giacoia, G.P., *Concentration of serum prealbumin and retinol-binding proteins during pregnancy*. South Med J, 1984. **77**(10): p. 1261-3.
62. Vaisbuch, E., et al., *Retinol binding protein 4--a novel association with early-onset preeclampsia*. J Perinat Med, 2010. **38**(2): p. 129-39.
63. Stepan, H., et al., *Preliminary report: Serum levels of retinol-binding protein 4 in preeclampsia*. Metabolism, 2009. **58**(3): p. 275-7.
64. Atkinson, K.R., et al., *An altered pattern of circulating apolipoprotein E3 isoforms is implicated in preeclampsia*. J Lipid Res, 2009. **50**(1): p. 71-80.
65. Masuyama, H., S. Inoue, and Y. Hiramatsu, *Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in preeclampsia*. Endocr J, 2011. **58**(1): p. 47-53.
66. Seol, H.J., J.W. Kim, and H.J. Kim, *Retinol-binding protein-4 is decreased in patients with preeclampsia in comparison with normal pregnant women*. J Perinat Med, 2011. **39**(3): p. 287-9.
67. Kolusari, A., et al., *Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia*. J Int Med Res, 2008. **36**(6): p. 1335-41.
68. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *Oxidative stress*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011. **25**(3): p. 287-99.
69. Rumiris, D., et al., *Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status*. Hypertens Pregnancy, 2006. **25**(3): p. 241-53.
70. Caniggia, I., et al., *Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia*. Placenta, 2000. **21 Suppl A**: p. S25-30.
71. Kawai, K., et al., *Sex differences in the effects of maternal vitamin supplements on mortality and morbidity among children born to HIV-infected women in Tanzania*. Br J Nutr, 2010. **103**(12): p. 1784-91.
72. Kongnyuy, E.J., C.S. Wiysonge, and M.S. Shey, *A systematic review of randomized controlled trials of prenatal and postnatal vitamin A supplementation of HIV-infected women*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. **104**(1): p. 5-8.
73. Mehta, S. and W. Fawzi, *Effects of vitamins, including vitamin A, on HIV/AIDS patients*. Vitam Horm, 2007. **75**: p. 355-83.
74. Chappuy, H., et al., *Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus-infected pregnant women*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. **48**(11): p. 4332-6.
75. Pinti, M., P. Salomoni, and A. Cossarizza, *Anti-HIV drugs and the mitochondria*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1757**(5-6): p. 700-7.
76. Joseph, O., O. Biodun, and E. Michael, *Pregnancy outcome among HIV positive women receiving antenatal HAART versus untreated maternal HIV infection*. J Coll Physicians Surg Pak, 2011. **21**(6): p. 356-9.

77. Areechokchai, D., et al., *Pregnancy outcomes among HIV-infected women undergoing antiretroviral therapy*. Open AIDS J, 2009. **3**: p. 8-13.
78. Floridia, M., et al., *Factors influencing gestational age-adjusted birthweight in a national series of 600 newborns from mothers with HIV*. HIV Clin Trials, 2008. **9**(5): p. 287-97.
79. Iqbal, S., et al., *Protease inhibitor therapy and fetal growth potential in HIV-positive women*. Am J Perinatol, 2008. **25**(6): p. 335-9.
80. Tuomala, R.E., et al., *Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome*. N Engl J Med, 2002. **346**(24): p. 1863-70.
81. Iroha, E.O., et al., *Maternal HIV infection and intrauterine growth: a prospective study in Lagos, Nigeria*. West Afr J Med, 2007. **26**(2): p. 121-5.
82. Kalanda, B.F., et al., *Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. **90**(2): p. F161-5.
83. Bulterys, M., et al., *Maternal human immunodeficiency virus 1 infection and intrauterine growth: a prospective cohort study in Butare, Rwanda*. Pediatr Infect Dis J, 1994. **13**(2): p. 94-100.
84. Castetbon, K., et al., *Low birthweight in infants born to African HIV-infected women: relationship with maternal body weight during pregnancy: Pregnancy and HIV Study Group (EGE)*. J Trop Pediatr, 1999. **45**(3): p. 152-7.
85. Maas, U., et al., *[Prenatal development and postnatal morbidity of newborn infants of HIV positive mothers]*. Monatsschr Kinderheilkd, 1990. **138**(12): p. 799-802.
86. Johnstone, F.D., et al., *Does infection with HIV affect the outcome of pregnancy?* Br Med J (Clin Res Ed), 1988. **296**(6620): p. 467.
87. Iqbal, S.N., et al., *Predictors of fetal growth in maternal HIV disease*. Am J Perinatol, 2010. **27**(7): p. 517-23.
88. Cailhol, J., et al., *Association of low CD4 cell count and intrauterine growth retardation in Thailand*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **50**(4): p. 409-13.
89. Schulte, J., et al., *Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004*. Pediatrics, 2007. **119**(4): p. e900-6.
90. Spinillo, A., et al., *The effect of fetal infection with human immunodeficiency virus type 1 on birthweight and length of gestation. SIGO Study Group of HIV Infection in Pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1994. **57**(1): p. 13-7.
91. Johnstone, F.D., G.M. Raab, and B.A. Hamilton, *The effect of human immunodeficiency virus infection and drug use on birth characteristics*. Obstet Gynecol, 1996. **88**(3): p. 321-6.
92. Lambert, J.S., et al., *Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team*. AIDS, 2000. **14**(10): p. 1389-99.
93. Verhoeff, F.H., et al., *An analysis of intra-uterine growth retardation in rural Malawi*. Eur J Clin Nutr, 2001. **55**(8): p. 682-9.
94. Blondel, B., et al., *[Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2012. **41**(2): p. 151-66.

95. Powis, K.M., et al., *Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy.* J Infect Dis, 2011. **204**(4): p. 506-14.
96. Allen, J., et al., *Does the way maternity care is provided affect maternal and neonatal outcomes for young women? A review of the research literature.* Women Birth, 2012. **25**(2): p. 54-63.
97. Steben, M. and E. Duarte-Franco, *Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology.* Gynecol Oncol, 2007. **107**(2 Suppl 1): p. S2-5.
98. Florida, M., et al., *Voluntary pregnancy termination among women with HIV in the HAART era (2002-2008): a case series from a national study.* AIDS Care, 2010. **22**(1): p. 50-3.
99. Boer, K., et al., *Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe.* HIV Med, 2010. **11**(6): p. 368-78.
100. Azria, E., et al., *Term labor management and outcomes in treated HIV-infected women without contraindications to vaginal delivery and matched controls.* Int J Gynaecol Obstet, 2010. **111**(2): p. 161-4

**Introduction :** Les données de la littérature internationale laissent penser qu'il existe un lien entre l'infection VIH et les complications vasculo-placentaires pendant la grossesse. Les études actuelles sur le sujet sont discordantes.

**Objectif :** Le but de l'étude est d'évaluer l'incidence des complications vasculo-placentaires pendant la grossesse entre des patientes VIH+ et des patientes VIH-.

**Matériel et Méthode :** Il s'agit d'une étude cas-témoin monocentrique comparant les taux d'hypertension artérielle gravidique, de prééclampsie, d'éclampsie et de retard de croissance intra utérin vasculaire entre 280 patientes VIH+ et 560 patientes VIH- appariées selon l'âge, la parité et l'origine géographique.

**Résultats :** Le taux de complications vasculo-placentaires n'est pas statistiquement différent entre les patientes VIH+ et VIH- : 7,5% vs 9,8% respectivement ( $p=0,27$ ). Les patientes VIH+ ont une augmentation significative des taux de prématurité globale : 18,6% vs 8,0%,  $p<0,0001$  et une diminution significative des poids de naissance pour l'âge gestationnel : 41,6<sup>ème</sup> percentile vs 46,6<sup>ème</sup> percentile,  $p=0,02$ .

**Conclusion :** Cette étude ne permet pas d'observer de différence d'incidence de complication vasculo-placentaire entre des patientes VIH+ et VIH-. L'augmentation significative de la prématurité et des petits poids de naissance chez les patientes VIH+ est à explorer par des études complémentaires spécifiques.

---

**Title:** Placental vascular complications in HIV-infected pregnant women: a case-control study

---

**Background:** Data from international literature suggest a link between HIV infection and placental vascular complications during pregnancy. Current studies on the subject are conflicting.

**Objective:** The aim of the study was to evaluate the incidence of placental vascular complications during pregnancy among HIV+ and HIV- patients.

**Study Design:** It is a single-center case-control study comparing the rates of gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia and vascular intrauterine growth retardation from 280 HIV+ and 560 HIV- patients matched by age, parity and geographical origin.

Results: The rate of placental vascular complications was not statistically different between HIV+ and HIV- patients: 7.5% vs 9.8%, respectively ( $p = 0.27$ ). HIV+ patients have a significant increase in overall prematurity rate: 18.6% vs 8.0%,  $p < 0.0001$  and a significant decrease in birthweight for gestational age: 41.6th percentile vs 46.6th percentile,  $p = 0.02$ .

**Conclusion:** This study does not observe difference in the incidence of placental vascular complications between HIV + and HIV- patients. The significant increase in prematurity and low birth weight among HIV + patients has to be explored by further specific studies.

---

**Spécialité Doctorale :** Gynécologie-Obstétrique

---

**Mots clés :** grossesse, vih, complication, traitement antirétroviral, hypotrophie fœtale, prééclampsie

**Key words:** pregnancy, hiv, complication, antiretroviral therapy, low birthweight, preeclampsia

---



# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 143

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Complications vasculo-placentaires chez les femmes enceintes  
infectées par le VIH : une étude cas-témoin

Présentée et soutenue publiquement  
le 9 Octobre 2012

Par

**Geoffroy CANLORBE**

Né le 6 juillet 1981 à Boulogne-Billancourt (92)

Dirigée par M. Le Docteur Elie Azria

Jury :

M. Le Professeur Dominique Luton ..... Président

Mme Le Professeur Sophie Matheron

M. Le Professeur Vassilis Tsatsaris



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES ( PARIS 5 )  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 143

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
le 09 Octobre 2012  
Par

Monsieur Geoffroy CANLORBE  
Né le 06 Juillet 1981 à Boulogne-Billancourt (092)

*Complications vasculo-placentaires chez les femmes enceintes  
infectées par le VIH : une étude cas-témoin*

Sous la direction du Docteur Elie AZRIA

**JURY**

Président : Professeur Dominique LUTON  
Membres : Professeur Sophie MATHERON  
Professeur Vassilis TSATSARIS  
Docteur Elie AZRIA

## **Remerciements**

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Dominique Luton

Madame le Professeur Sophie Matheron

Monsieur le Professeur Vassilis Tsatsaris

Monsieur le Docteur Elie Azria

Merci pour votre disponibilité, c'est un honneur de vous avoir dans mon jury de thèse.

A mes maitres d'internat,

Merci aux Professeurs Dominique Elias, Philippe Morice, Serge Uzan, Emile Daraï, Roman Rouzier, Charles Coutant, Dominique Mahieu-Caputo et tout particulièrement au Professeur Bruno Carbonne dont la rigueur et la qualité de l'enseignement me servent d'exemple,

Ainsi qu'aux Docteurs Jean-Michel Muray, Bénédicte Fraleu, Thierry Montariol, André Nazac, Eric Sauvanet, Dominique Pathier,

Au Docteur Elie Azria pour m'avoir guidé tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci pour ta disponibilité, ton écoute et ton exemplarité.

Aux Docteurs Carmen Chis et Vincent Villefranque qui m'ont appris ce qu'était la chirurgie. Merci pour tous vos conseils et votre patience.

Au Professeur Jean-François Meder, qui dès le début de mes études a été l'un des premiers à m'encourager et à me soutenir.

Aux Docteurs Sébastien Gouy, Catherine Uzan, Françoise Rimareix, Chafika Mazouni, Marcos Ballester, Dan Stefanescu, Frédéric Selle, Martin Brunel, Adrien Vidart, Benoît Vignes, Vanessa Kahn, Chadi Yazbeck, Agnès Bourgeois-Moine, Andrei Ababii, Evelyne Cynober, Franck Belot, Danielle Sfoggia, Yves Giovangrandi, Lionel Levy.

A tous mes chefs de clinique, et particulièrement : Elisabeth Chéreau, Cyril Touboul, Sonia Zilberman, Bénédicte Lesieur, Aminata Kane, Tristan Gautier, Benjamin Sarfati, Charles Honoré, Amine Bititi, Laure-Marie Bontoux, Virginie Tesnière.

A l'équipe de Bichat pour l'aide apportée à la réalisation de la thèse :

Barbara Oudet et Céline Ostermeier pour le recueil de données

Benoît Fouesneau pour le travail aux archives

Emmanuel Claudon pour l'accès à l'hôpital

Murielle De Marez pour la logistique

Au Dr Céline Méhats, qui m'a fait découvrir et aimer le monde de la recherche.

A mes co-internes Jérémy Sroussi, Paul Châtel et Bruno Piel ; l'internat n'aurait pas été le même sans vous et aussi à Fatma, Pascale, Juliette, Marion, Alexandre, Amina, Sophie, Medhi, Louis, Claire, Matthieu, Nathalie.

A mes sous colleurs Grégoire Coffin, Laurent Pascal, Martin Kloeckner. Voilà presque 10 ans que l'on commençait à travailler ensemble, j'ai l'impression que c'était hier. Merci pour votre amitié depuis tout ce temps.

Au père Jean-Claude Deverre, qui m'a soutenu pendant mes années de préparation de l'ECN.

A ma famille,

Mon père et ma mère qui m'accompagnent et me soutiennent sans faille depuis plus de 30 ans.

Mon frère Grégoire, BIP BIP

Mon oncle le Dr Jean-François Négrin qui a été le premier à m'intéresser à la médecine ; tout est parti de l'artère iléo-bicaeo-appendiculo-colique...

A la mémoire de mon grand oncle le Professeur Pierre Canlorbe et de mes grands parents : Jeannine, Claude, Robert et Jacques

A ma Laurence (welage), ton amour et ton soutien me sont précieux

A mes amis,

Bruno Renevier, pour ton soutien permanent et tous tes encouragements.

Frédéric Renault

Xavier Lebourdon

Sylvain Ducourtioux

Vincent Moufflarge

Guillaume Gardair

Hélène de Rocquigny



## Liste des abréviations

### A

ADN *Acide désoxyribonucléique*, 39  
APHP *Assistance Publique des Hôpitaux de Paris*, 11, 13  
ARV *Antirétroviral*, 10, 12, 13, 30, 32, 33, 34, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 47

### C

CEERB *Comité d'évaluation de l'éthique des projets de recherche biomédicale*, 18  
CMV *Cytomégalovirus*, 14, 15

### E

EPF *Enquête périnatale française*, 42

### F

FCS *Fausse Couche Spontanée*, 15  
FCT *Fausse Couche Tardive*, 15

### H

HAART *Highly Active Antiretroviral Therapy (Traitement antirétroviral intensif)*, 10, 17, 34, 35, 38, 41, 42, 44, 45, 47, 53, 54, 55, 56, 58  
HELLP *Hémolyse, cytolysse hépatique, thrombopénie*, 15  
HIV *Voir VIH*, 12  
HRP *Hématome rétroplacentaire*, 16, 25  
HSex *Hétérosexuelle*, 50  
HTA *Hypertension artérielle*, 15, 16, 18, 24, 25  
HTAG *Hypertension artérielle gravidique*, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 24, 25, 32, 34, 41  
HUPNVS *Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine*, 18

### I

IDU *Injection de drogues intraveineuses*, 50  
IMC *Indice de masse corporelle*, 18, 23, 24, 25, 35  
IMG *Interruption Médicale de Grossesse*, 15  
INNTI *Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse*, 38, 39  
IP *Inhibiteur de protéase*, 31, 38, 39, 41, 44, 47  
IR *Index de résistance*, 16, 25  
IVG *Interruption Volontaire de Grossesse*, 15

### M

MAP *Menace d'accouchement prématuré*, 16, 26

MFIU *Mort Fœtale in utero*, 15  
MSM *Homosexuelle masculine*, 50

### O

OR *Odds Ratio*, 30, 36, 44, 47  
ORa *Odds Ratio ajusté*, 18, 25, 33  
ORb *Odds Ratio brut*, 9, 18, 30, 31

### P

PAD *Pression artérielle diastolique*, 16, 25  
PAS *Pression artérielle systolique*, 16, 25  
PC *Périmètre céphalique*, 16, 18, 28  
PE *Pré-éclampsie*, 12, 15, 24, 32, 33  
PE *Prééclampsie*, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 24, 25, 30, 32, 34, 35, 36, 37, 38  
PES *Pré-éclampsie Sévère*, 24  
PES *Prééclampsie Sévère*, 16, 24  
PN *Poids de naissance*, 43, 44  
PPAG *Petit poids pour l'âge gestationnel*, 43, 44  
PPN *Petit poids de naissance*, 43, 44

### R

RBP *Retinol-binding protein*, 38  
RCIU *Retard de Croissance Intra Utérin*, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 34, 42, 43, 44, 45  
ROT *Réflexes ostéo-tendineux*, 16, 25

### S

SA *Semaine d'Aménorrhée*, 13, 14, 15, 16, 18, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 38, 45, 47  
sVCAM *soluble vascular cell adhesion molecule*, 37

### V

VIH- *Séronégatif pour le VIH*, 8, 9, 11, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 61  
VIH *Virus de l'Immunodéficience Humaine*, 1, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 61  
VIH+ *Séropositif pour le VIH*, 8, 9, 11, 14, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 6

## Table des matières

Remerciements .....	2
Liste des abréviations .....	7
1. Introduction.....	10
2. Buts de l'étude .....	12
2.1. Objectif principal.....	12
2.2. Objectifs secondaires .....	12
2.3. Critère de jugement principal .....	12
3. Matériel et Méthode .....	13
3.1. Type d'étude .....	13
3.2. Effectif nécessaire.....	13
3.3. Critères d'inclusion des cas .....	13
3.4. Critères d'inclusion des témoins.....	14
3.5. Critères d'exclusion .....	14
3.6. Constitution du groupe témoin.....	14
3.7. Données recueillies .....	15
3.8. Avis du comité d'éthique .....	18
3.9. Outil statistique .....	18
4. Résultats.....	19
4.1. Effectifs et appariement.....	19
4.1.1. Effectifs.....	19
4.1.2. Appariement des patientes.....	19
4.2. Caractéristiques de l'infection VIH avant la grossesse.....	21
4.3. Comparaison des groupes VIH+ et VIH- .....	22
4.3.1. Caractéristiques générales.....	22
4.3.3. Déroulement de la grossesse actuelle.....	24
4.3.4. Modalités de l'accouchement.....	27
4.3.5. Etat néonatal .....	28
4.4. Complications de la grossesse des patientes VIH+ .....	30
4.4.1. Facteurs de risque de PE ou d'hypotrophie vasculaire ou de Doppler utérin pathologique ou de prématurité au sein du groupe de patientes VIH+ .....	30
4.4.2. Facteurs de risque du critère composite vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10ème percentile) au sein du groupe de patientes VIH+ .....	32
5. Discussion.....	34
6. Conclusion .....	49
7. Annexes .....	50
8. Bibliographie.....	52
Résumé - Abstract.....	58

## Tableaux

Tableau 1 : Statut VIH avant la grossesse .....	21
Tableau 2 : Antécédents généraux dans les groupes VIH+ et VIH- .....	23
Tableau 3 : Antécédents gynéco-obstétricaux dans les groupes VIH+ et VIH- .....	23
Tableau 4 : Complications vasculaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH- .....	25
Tableau 5 : Evaluation en analyse multivariée de l'association entre l'infection VIH et la survenue d'une complication vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10 <sup>ème</sup> percentile) à partir de l'ensemble des patientes (VIH+ et VIH-).....	25
Tableau 6 : Complications autres que vasculo-placentaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH.....	26
Tableau 7 : Modalités de l'accouchement des patientes VIH+ et VIH- .....	29
Tableau 8 : Caractéristiques néonatales dans les populations VIH+ et VIH-.....	29
Tableau 9 : Associations entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats exprimées en Odds Ratio bruts (ORb).....	31
Tableau 10 : Taux de complications vasculaires au sein de la population VIH+.....	33
Tableau 11 : Analyse multivariée de l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire (critère composite) et les paramètres immuno-viraux.....	33
Tableau 12 : Revue de la littérature sur le taux de prééclampsie entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH- .....	40
Tableau 13 : Revue de la littérature sur les taux de prééclampsie dans des populations de patientes VIH+ traitées.....	41
Tableau 14 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie entre des patientes VIH+ non traitées et VIH- .....	43
Tableau 15 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie chez des patientes VIH+ traitées.....	44
Tableau 16 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH- .....	46
Tableau 17 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité chez des patientes VIH+ traitées.....	47

## Figures

Figure 1 : Effectifs de l'étude .....	20
Figure 2 : Appariement des patientes selon la parité et l'origine géographique.....	20
Figure 3 : Complications vasculo-placentaires dans les groupes VIH+ et VIH-.....	24
Figure 4 : Taux de prématurité <37SA et <32SA dans les groupes VIH+ et VIH-.....	27
Figure 5 : Poids de naissance et périmètres céphaliques exprimés en percentiles (selon l'âge gestationnel et le sexe) dans les groupes VIH+ et VIH- .....	28

## Annexes

Annexe i : Répartition mondiale de l'infection par le VIH, mode de transmission et sous-type VIH (Simon et al. [1]) .....	50
Annexe ii : Constitution de la base de données Audipog© (www.audipog.net/).....	51

## 1. Introduction

Quatorze millions de femmes sont séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde dont trois millions sont enceintes chaque année (75% en Afrique subsaharienne) (Annexe i). On estime la prévalence de l'infection VIH pendant la grossesse à 2,8 pour 1000 femmes dans les pays développés [1-4]. La transmission materno-fœtale, responsable de la contamination de 85 % des enfants séropositifs pour le VIH [5], a vu son taux chuter de manière spectaculaire de 20-25% à 1-2 % dans les pays où l'accès aux thérapies antirétrovirales est facile [6-8]. Cette transmission, lorsqu'elle a lieu, se produit le plus souvent en peripartum avec un risque de transmission directement lié à la charge virale au moment de l'accouchement [9]. Ainsi, la prescription d'antirétroviraux (ARV) est maintenant systématique à partir du deuxième trimestre de grossesse même en l'absence d'indication maternelle [10] et l'association de trois ARV (HAART) est associée à une réduction de la charge virale maternelle, de la mortalité infantile et du taux de transmission materno-fœtale [11] sans augmentation du risque malformatif [12-15]. S'il apparaît dans certaines grandes cohortes qu'il existe une augmentation du risque de prématurité spontanée [16, 17], le bénéfice de ces ARV en termes de réduction de la transmission mère enfant est tel qu'on ne saurait à ce jour remettre en question leur indication.

Certains travaux suggèrent que la prévalence des pathologies vasculo-placentaires, comme la prééclampsie (PE) ou le retard de croissance intra-utérin (RCIU) vasculaire, pourrait être modifiée dans ces situations. En effet, si on les considère comme secondaires à une réponse inflammatoire maternelle généralisée et excessive [18], une dépression de l'immunité lors de l'infection par le VIH pourrait alors entraîner une inhibition de cette réponse immunitaire excessive et par ce biais réduire leur fréquence. L'innocuité des ARV [19-21] est discutée et leur toxicité propre [22] pourrait favoriser le développement de pathologies vasculo-placentaires [23-26].

Il existe actuellement sur ce sujet assez peu de données et celles-ci apparaissent discordantes.

Ainsi, dans des études rétrospectives portant chacune sur plusieurs centaines de patientes, les

taux de complications vasculo-placentaires dans des populations de patientes VIH+ traitées semblent supérieurs [27, 28], inférieurs [29] ou identiques à ceux dans des populations de patientes VIH- [30].

L'expérience que nous avons de la prise en charge des patientes infectées par le VIH dans notre centre (Service de maternité niveau IIb de l'hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP, 2325 accouchements par an en 2009) et les données de la littérature scientifique, bien que contradictoires, nous amènent à formuler l'hypothèse suivante : les patientes séropositives pour le VIH traitées par multithérapie antirétrovirales ont un risque de pathologies vasculo-placentaires (RCIU vasculaire et/ou PE et/ou hypertension artérielle gravidique (HTAG)) supérieur à celui de patientes non infectées par le VIH.

## **2. Buts de l'étude**

### **2.1. Objectif principal**

L'objectif principal de notre étude est de déterminer si la prévalence des complications vasculo-placentaires est plus importante chez les femmes infectées par le VIH que chez celles qui ne le sont pas.

### **2.2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont :

- a. D'évaluer l'impact du VIH (Charge virale et taux de CD4) sur la prévalence de l'HTAG, de la PE et de l'hypotrophie vasculaire.
- b. D'évaluer l'impact des ARV (molécules et période d'introduction) sur la prévalence de l'HTAG, de la PE et de l'hypotrophie vasculaire.

### **2.3. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est l'HTAG et/ou la PE et/ou le poids fœtal à la naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile dans un contexte vasculaire.

### **3. Matériel et Méthode**

#### **3.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude cas témoin, monocentrique (maternité de niveau IIb de l'hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP).

#### **3.2. Effectif nécessaire**

L'effectif nécessaire a été calculé à partir de l'hypothèse suivante : on suppose une fréquence de la PE et/ou du RCIU vasculaire de 8% dans la population témoin (données 2010 issues de la base informatique du département d'obstétrique de Bichat) et on fait l'hypothèse d'un doublement de ce risque pour les femmes infectées par le VIH traitées par ARV. Pour mettre en évidence ce doublement, un effectif de 270 cas et de 540 témoins est nécessaire (risque alpha : 5%, puissance : 80%, test bilatéral).

#### **3.3. Critères d'inclusion des cas**

Les critères d'inclusion des cas sont :

- Séropositivité VIH au moment de l'accouchement
- Période d'accouchement : décembre 2006 – octobre 2010
- Accouchement après 20 semaines d'aménorrhée (SA), quelle que soit l'issue de la grossesse
- Prise en charge et accouchement programmés à Bichat, quel que soit le lieu d'accouchement au final
- Grossesse monofœtale

### **3.4. Critères d'inclusion des témoins**

Les critères d'inclusion des témoins sont :

- Sérologie VIH négative au moment de l'accouchement
- Tout accouchement après 20 SA, quelle que soit l'issue de la grossesse
- Prise en charge et accouchement programmés à Bichat et quel que soit le lieu d'accouchement au final
- Date de l'accouchement au plus proche de la date de l'accouchement de la patiente VIH+ appariée
- Grossesse monofœtale

### **3.5. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion sont :

- Issue de grossesse avant 20 SA
- Malformation fœtale
- Anomalie chromosomique
- Grossesse multiple
- Infection fœtale à CMV
- Sérologie VIH inconnue ou non renseignée
- Patiente déjà incluse dans l'étude pour une autre grossesse ; la grossesse la plus récente étant celle retenue.

### **3.6. Constitution du groupe témoin**

La constitution du groupe témoin s'effectue à partir des registres d'accouchement et de transfert des patientes inscrites à Bichat.

L'appariement 1 : 2 est réalisé selon les critères suivants :

- Classe d'âge maternel ( $\leq 19$ , 20-22, 23-25, 26-28, 29-31, 32-34, 35-37, 38-40,  $\geq 41$  ans)



- Origine géographique (Europe, Afrique du nord, Antilles, Asie, Afrique subsaharienne)
- Parité

### 3.7. Données recueillies

Les données ont été recueillies d'une manière non directement identifiante (deux premières lettres du nom et première lettre du prénom) dans un fichier Excel®\*.

Elles concernaient pour chaque patiente :

- Les caractéristiques maternelles: taille, poids en début et fin de grossesse, âge à l'accouchement, origine géographique (Europe, Afrique subsaharienne, Antilles, Asie, Afrique Noire), antécédents (diabète, hypertension artérielle essentielle (HTA), paludisme, drépanocytose SS, néphropathie), sérologies (hépatite A, B et C, Toxoplasmose, CMV), consommation d'alcool, de tabac et de drogues (cannabis, cocaïne, héroïne, crack).
- Les antécédents gynéco-obstétricaux : gestité, parité, fausse couche spontanée (FCS), fausse couche tardive (FCT), interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG), mort fœtale in utero (MFIU), RCIU, césarienne, diabète gestationnel, HTAG (*définie par une pression artérielle systolique >140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique >90 mm Hg, survenant après 20 SA et disparaissant avant la fin de la 6ème semaine du postpartum*), PE (*définie par l'association d'une HTAG à une protéinurie (> 0,3 g/24h)*), conisation.
- Les complications vasculo-placentaires de la grossesse actuelle :
  - HTAG
  - PE
  - HELLP syndrome (*défini par l'association d'une hémolyse, d'une cytolysé hépatique et d'une thrombopénie*)
  - Eclampsie (*définie par la survenue d'une crise convulsive tonico-clonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse*)

---

\* (Microsoft® Office : mac 2008)

- PE sévère (PES) (*définie par une HTA sévère (PAS > 160 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg) et/ou une atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h) ou créatininémie > 135µmol/L, ou protéinurie > 5 g/j et/ou un œdème aigu du poumon et/ou une barre épigastrique persistante et/ou un HELLP syndrome et/ou une éclampsie ou des troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, reflexes ostéo-tendineux (ROT) polycinétiques, céphalées) et/ou une thrombopénie <100 G.L-1 et/ou un hématome rétro placentaire (HRP) et/ou un retentissement fœtal*)
- Doppler utérin pathologique (*défini par un Index de résistance utérin élevé d'un côté ou des deux et/ou un Notch uni ou bilatéral, confirmé à 25 SA*)
- RCIU/hypotrophie vasculaire (*défini par l'association d'un RCIU/hypotrophie à un Doppler utérin pathologique et/ou à un IR ombilical augmenté et/ou à une complication vasculaire après élimination des autres étiologies*)
- Critère composite vasculo-placentaire (vp) (*défini par la présence d'HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie <10<sup>ème</sup> percentile vasculaire*)
- Les autres complications de la grossesse actuelle: mode de survenue de la grossesse (spontanée ou médicalement assistée), vomissements du premier trimestre (consultation aux urgences et/ou hospitalisation), diabète gestationnel, cerclage, menace d'accouchement prématuré (MAP), maturation pulmonaire par corticoïdes.
- Les modalités de l'accouchement: terme (déterminé à partir de l'échographie de 12 SA), voie (voie basse spontanée, voie basse instrumentale, césarienne avant travail, césarienne en cours de travail), épisiotomie, lésion périnéale (déchirure simple, périnée complet ou périnée complet compliqué).
- Le nouveau-né:
  - L'état néonatal: pH artériel, score d'Apgar à 5 minutes
  - Les mensurations à la naissance: poids de naissance, périmètre céphalique (PC)
  - L'évolution jusqu'à J3: hospitalisation en néonatalogie, décès, ictère (avec photothérapie), sérologie VIH à J3

- Les caractéristiques de l'infection VIH avant la grossesse : sérotype (1 ou 2), temps écoulé depuis le diagnostic, mode de contamination (sexuel, utilisation de drogues intraveineuses, transfusion sanguine, accident du travail), circonstance du diagnostic (dépistage volontaire, point d'appel, dépistage grossesse antérieure, dépistage grossesse actuelle), stade CDC (A, B ou C), traitement antirétroviral (monothérapie, bithérapie, thérapie hautement active (HAART)), prise de Bactrim®, taux de CD4 (> ou < à 300 cellules/mm<sup>3</sup>) et charge virale (> ou < 50 copies/ml).
- La prise en charge de l'infection VIH pendant la grossesse : on évalue le type de traitement mis en place (monothérapie, bithérapie, HAART, Bactrim®), la charge virale (> ou < 50 copies/ml) et le taux de CD4 (> ou < à 300 cellules/mm<sup>3</sup>) à chaque trimestre, en pré partum et en post-partum.

### **3.8. Avis du comité d'éthique**

Le comité d'évaluation de l'éthique des projets de recherche biomédicale (CEERB) des Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine (HUPNVS) a émis un avis favorable pour cette étude d'observation.

### **3.9. Outil statistique**

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA 10\*.

Les poids de naissance (en gramme) et les PC (en cm) à la naissance ont été standardisés et exprimés en percentile en tenant compte de l'âge gestationnel (en SA révolues) et du sexe du nouveau-né selon des formules Audipog<sup>†</sup> (Annexe ii).

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide des tests de chi2 ou de Fisher. Les comparaisons entre variables discrètes à deux classes et variables continues de distribution normale ou non normale ont été respectivement effectuées à l'aide des tests de Student ou Wilcoxon.

Les associations entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats ont d'abord été explorées par le calcul d'Odds Ratio bruts (ORb). Des Odds Ratio ajustés (ORa) ont secondairement été calculés par analyse multivariée suivant deux modèles. Le premier, dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'infection VIH et la survenue d'une complication vasculo-placentaire, a concerné l'ensemble de l'effectif (cas et témoins). Les variables sur lesquelles l'ajustement a été fait étaient : âge maternel, parité, IMC, HTA hors grossesse, antécédent de PE. Pour le second modèle il était question d'évaluer l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire et les paramètres immuno-viraux en ajustant sur l'âge.

Un  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

---

\* College Station, Texas, Stata Corp LP

† [www.audipog.net/](http://www.audipog.net/)

## 4. Résultats

### 4.1. Effectifs et appariement

#### 4.1.1. Effectifs

La constitution des effectifs de l'étude est reportée dans la figure 1.

Nous avons récupéré les données des 307 dossiers d'accouchements de patientes séropositives pour le VIH prises en charge à Bichat et ayant accouché entre décembre 2006 et octobre 2010.

Parmi ces dossiers, 27 correspondaient à des patientes déjà recensées pour une grossesse ultérieure et ont donc été exclus. On a au final un total de 280 patientes dans le groupe VIH+.

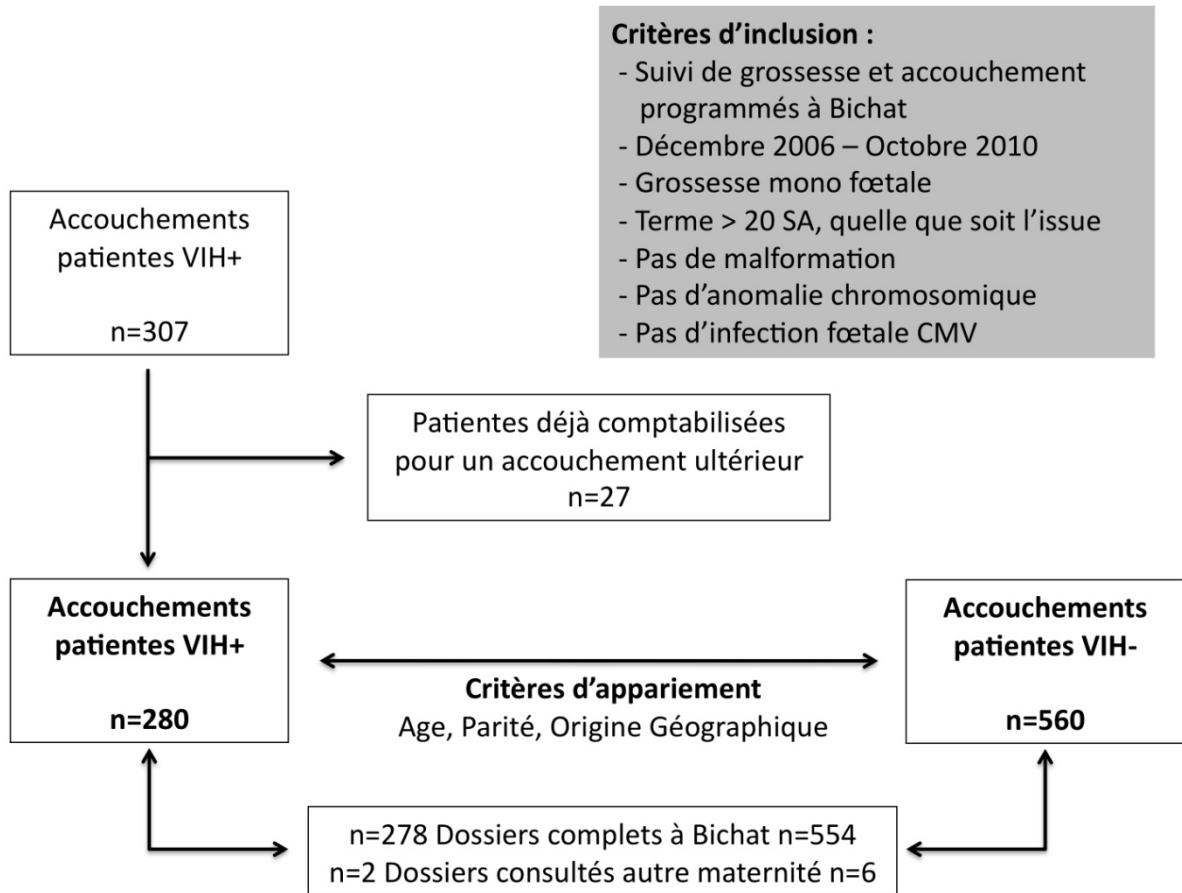
Ces patientes ont pour chacune été appariées avec deux patientes séronégatives pour le VIH prise en charge à Bichat et ayant accouché à la même période (560 patientes au total dans le groupe témoin).

Sur les 840 dossiers obstétricaux inclus dans l'étude, 832 ont pu être récupérés dans leur globalité directement aux archives de la maternité de Bichat. Les huit dossiers manquants ou incomplets étaient ceux de patientes ayant accouché dans d'autres maternités et ont été récupérés dans ces maternités : Cochin Port Royal, AP-HP, 75014 : deux dossiers, hôpital Armand Trousseau, AP-HP, 75012 : un dossier, hôpital René Dubos, Pontoise, 95300 : un dossier, hôpital Louis Mourier, AP-HP Colombes, 92701 : un dossier, hôpital Delafontaine, St-Denis, 93200: deux dossiers, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 75012 : un dossier.

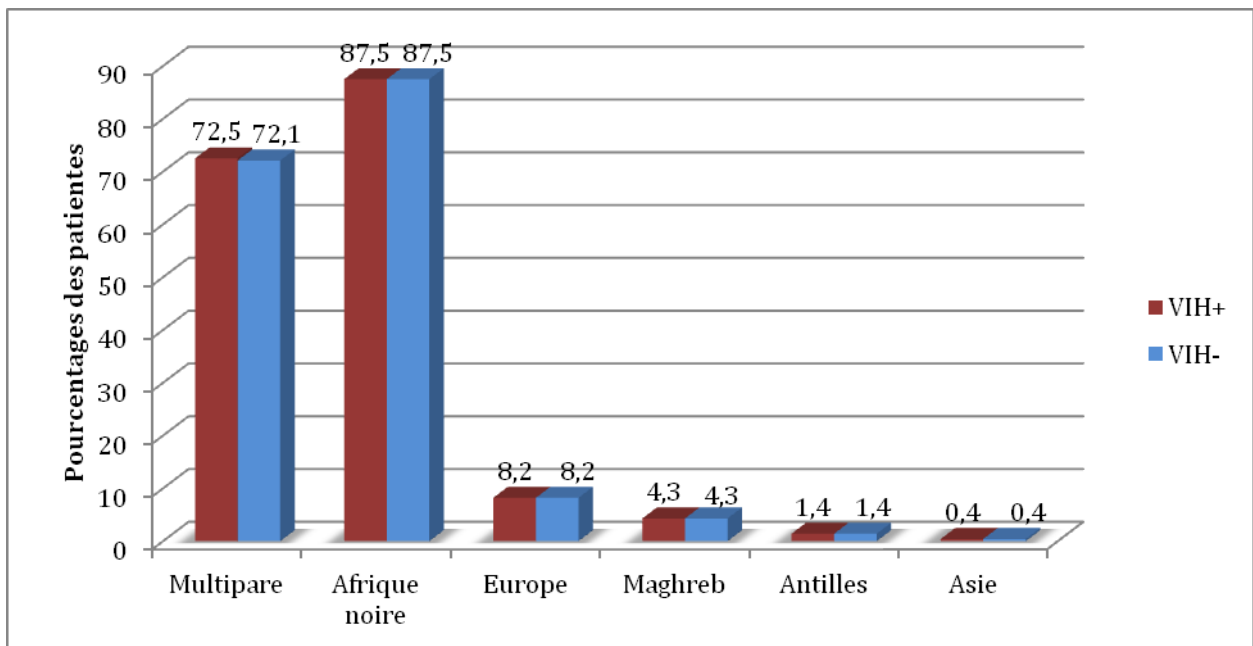
#### 4.1.2. Appariement des patientes

Les groupes VIH+ et Témoins sont comparables en ce qui concerne les critères d'appariement (Figure 2) :

- l'âge des patientes : 31,0 vs 30,9 ans respectivement ( $p=0,82$ )
- l'origine géographique : avec 85,7 % de patientes originaires d'Afrique noire dans chaque groupe ( $p=1$ )
- la parité : 72,5 % vs 72,1 % de multipares respectivement ( $p=0,91$ )



**Figure 1 : Effectifs de l'étude**



**Figure 2 : Appariement des patientes selon la parité et l'origine géographique**

## 4.2. Caractéristiques de l'infection VIH avant la grossesse

Les caractéristiques de l'infection VIH sont reportées dans le tableau 1.

Il s'agit du sérotype 1 dans 97,5% des cas avec un diagnostic posé à l'occasion d'une grossesse antérieure dans 27,1% des cas et lors de cette grossesse dans 15,4 % des cas.

Le stade CDC [31] est A, B ou C dans respectivement 78,2%, 10,7% et 4,6% des cas.

Parmi les patientes dont la séropositivité était connue avant la grossesse, 47,9% avaient un traitement antirétroviral, 21% un taux de CD4 < 300/mm<sup>3</sup> et 44,7% une charge virale < 50 copies/ml.

		Patientes VIH + n = 280
VIH connu depuis plus d'un an n (%)		231 (82,5)
Sérotype VIH n (%)		
	Type 1	273 (97,5)
	Type 2	5 (1,8)
	Type 1 + 2	2 (0,7)
Circonstances de diagnostic n (%)		
	Grossesse actuelle	43 (15,4)
	Grossesse antérieure	76 (27,1)
	Dépistage volontaire	48 (17,1)
	Signe d'appel	28 (10,0)
	Partenaire VIH +	9 (3,2)
	Inconnue	76 (27,1)
Séroconversion pendant cette grossesse		0
Mode de contamination n (%)		
	Sexuel	93(33,2)
	Toxicomanie	1 (0,4)
	Transfusion	4 (1,4)
	Accident du travail	1 (0,4)
	Inconnu	166 (59,3)
Stade CDC		
	A	219 (78,2)
	B	30 (10,7)
	C	13 (4,6)
	Inconnu	18 (6,4)
Traitement avant la grossesse n (%)		
	Traitement anti rétroviral	134 (47,9)
	Bactrim®	8 (2,9)
Statut biologique avant la grossesse parmi les 237 patientes avec un VIH connu		
Taux de CD4 n (%)		
	< 300/mm <sup>3</sup>	38 (16,0)
	> 300/mm <sup>3</sup>	140 (59,1)
	Inconnu	59 (24,9)
Charge virale n (%)		
	< 50 copies/ml	106 (44,7)
	> 50 copies/ml	79 (33,3)
	Inconnu	52 (21,9)

**Tableau 1 : Statut VIH avant la grossesse**

### 4.3. Comparaison des groupes VIH+ et VIH-

#### 4.3.1. Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales des patientes selon les deux groupes sont reportées dans le tableau 2.

Les deux groupes ont des antécédents comparables en ce qui concerne notamment les pathologies hypertensives ( $p=0,09$ ), les néphropathies ( $p=0,51$ ) et le diabète ( $p=0,32$ ).

Les seules différences significatives retrouvées sont un plus grand pourcentage dans le groupe VIH+ d'antécédents de tuberculose (5,7% vs 0,9%,  $p<0,001$ ) et de paludisme (16,8% vs 7,0%,  $p<0,001$ ).

#### 4.3.2. Antécédents gynéco-obstétricaux

Les antécédents gynéco-obstétricaux des patientes selon les deux groupes sont reportés dans le tableau 3.

Le groupe VIH+ présente un plus grand nombre d'antécédents de conisation (6,8% vs 1,6%,  $p<0,001$ ), d'interruption volontaire de grossesse (48,6% vs 31,4%,  $p<0,001$ ) et de césarienne (33,2% vs 18,6%,  $p<0,001$ ).

Les deux groupes sont comparables concernant notamment les antécédents de fausse couche spontanée précoce ( $p=0,36$ ) ou tardive ( $p=0,87$ ), d'interruption médicale de grossesse ( $p=0,49$ ), de mort fœtale in utero ( $p=0,88$ ) et de retard de croissance intra utérin ( $p=0,19$ ).



	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	p	
Age (moyenne +/- DS, (IC95%))	31,0+/-5 [30,4-31,6]	30,9+/-5 (30,5-31,3)	0,82	
Taille (moyenne +/- DS, IC95)	1,66+/-0,06 (1,65-1,67)	1,66+/-0,06 (1,65-1,66)	0,75	
Poids avant la grossesse (moyenne +/- DS, (IC95%))	69,4+/-13,6 (67,6-71)	68,9+/-13,8 (67,7-70,1)	0,65	
IMC avant la grossesse (moyenne +/- DS, (IC95%))	25,2+/-4,9 (24,6-25,8)	25,1+/-4,8 (24,6-25,5)	0,70	
IMC n (%)				
	IMC>25	103 (36,8)	151 (27,0)	0,34
	IMC>30	37 (13,2)	217 (38,7)	0,69
Origine géographique n (%)				
	Europe	23 (8,2)	46 (8,2)	1*
	Afrique subsaharienne	12 (4,3)	24 (4,3)	
	Antilles	4 (1,4)	8 (1,4)	
	Afrique noire	240 (85,7)	480 (85,7)	
	Asie	1 (0,4)	2 (0,4)	
Antécédent hypertensif n (%)				
	Hypertension essentielle	8 (2,9)	13 (2,3)	0,09 *
	Hypertension gravidique	0	9 (1,6)	
	Pré éclampsie	1 (0,4)	7 (1,2)	
Néphropathie n (%)		5 (1,8)	14 (2,5)	0,51
Diabète n (%)				
	Type I	3 (1,1)	15 (2,7)	0,32 *
	Type II	0	1 (0,2)	
	Gestationnel	3 (1,1)	10 (1,8)	
Antécédent de tuberculose n (%)		16 (5,7)	5 (0,9)	<0,001
Antécédent de paludisme n (%)		47 (16,8)	39 (7,0)	<0,001
Drépanocytose SS n (%)		0	0	-
Consommation de toxiques n (%)				
	Tabac	22 (8,1)	29 (5,2)	0,96
	Alcool	4 (1,5)	15 (2,7)	0,28 *
	Cocaïne	1 (0,37)	0	0,15 *
	Crack	1 (0,4)	0	0,15 *
	Héroïne	1 (0,4)	0	0,15 *
	Cannabis	0	2 (0,4)	0,32 *

**Tableau 2 : Antécédents généraux dans les groupes VIH+ et VIH-**

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide du test de chi2, sauf \* à l'aide du test de Fisher.

	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	p	
Gestité (moyenne +/- DS, (IC95%))	3,7 +/- 2,1 (3,5-4,0)	3,4 +/-1,8 (3,3-3,6)	0,99	
Multiparité n (%)	203 (72,5)	404 (72,1)	0,91	
Antécédent de : n (%)				
	Interruption volontaire de grossesse	136 (48,6)	176 (31,4)	<0,001
	Fausse couche spontanée précoce	60 (21,4)	136 (24,3)	0,36
	Fausse couche spontanée tardive	7 (2,5)	13 (2,3)	0,87
	Interruption médicale de grossesse	7 (2,5)	10 (1,8)	0,49
	Mort fœtale in utero	7 (2,5)	15 (2,7)	0,88
	Retard de croissance intra utérin	29 (10,4)	43 (7,7)	0,19
	Césarienne	93 (33,2)	104 (18,6)	<0,001
	Conisation	19 (6,8)	9 (1,6)	<0,001

**Tableau 3 : Antécédents gynéco-obstétricaux dans les groupes VIH+ et VIH-**

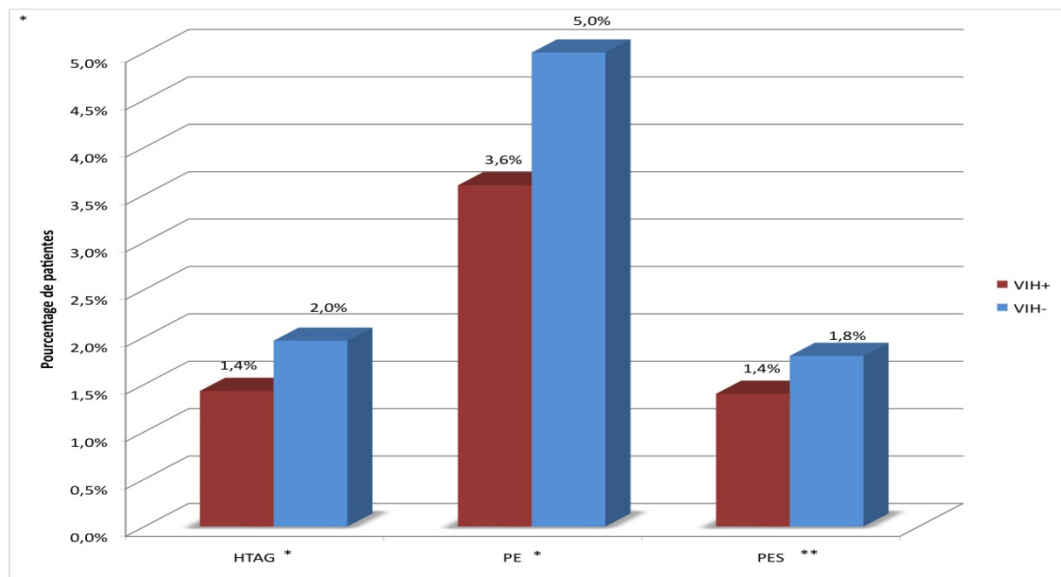
### 4.3.3. Déroulement de la grossesse actuelle

- Complications vasculo-placentaires (objectif principal de l'étude) (Figure 3).

On ne retrouve pas de différence entre les groupes VIH+ et VIH- si l'on compare la prévalence du critère composite vasculo-placentaire (association HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie <10<sup>ème</sup> percentile vasculaire) : 7,5% vs 9,8% respectivement, p=0,27 (Tableau 4).

Le groupe VIH+ présente cependant un plus grand pourcentage de patientes avec des Doppler utérins pathologiques (16,8% vs 12,5%, p=0,02).

En analyse multivariée (avec ajustement sur l'âge maternel, la parité, l'IMC, l'HTA hors grossesse et l'antécédent de PE), l'infection VIH n'est toujours pas significativement associée aux complications vasculo-placentaires pendant la grossesse (Tableau 5).



**Figure 3 : Complications vasculo-placentaires dans les groupes VIH+ et VIH-**  
HTAG=Hypertension artérielle gravidique, PE=Prééclampsie, PES=Prééclampsie sévère  
\* p=0.69 \*\* p=0.70

		<b>Patientes VIH + n= 280</b>	<b>Patientes VIH- n= 560</b>	<b>P</b>
Grossesse sous Aspégic®/Kardégic® n (%)		22 (7,9)	30 (5,4)	0,16
Complication vasculo-placentaire n (%)				
	HTA gravidique	4 (1,43)	11 (2,0)	0,69 *
	Prééclampsie	10 (3,6)	28 (5,0)	
	Prééclampsie sévère **	4 (1,4)	10 (1,8)	0,70 *
	Doppler utérin pathologique ***	47 (16,8)	70 (12,5)	0,021
	Variable composite vasculo-placentaire ****	21 (7,5)	55 (9,8)	0,269
Terme de diagnostic de la complication vasculo-placentaire en SA (moyenne +/- DS, (IC 95%))		31,2+/-9,2 (25,7-36,8)	34,2+/-5,0 (32,4-36)	0,08
Terme de diagnostic de la prééclampsie sévère en SA (moyenne +/- DS, (IC95%))		28,1+/-1 (25,7-30,6)	31,3+/-5,7 (25,3-37,3)	0,19

**Tableau 4 : Complications vasculo-placentaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH-**

\* Test de Fisher

\*\* Prééclampsie sévère : HTA sévère (PAS > 160 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg) et/ou atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h) ou créatinine > 135µmol/L, ou protéinurie > 5 g/j et/ou œdème aigu du poumon et/ou barre épigastrique persistante et/ou HELLP syndrome et/ou éclampsie et/ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, ROT polycinétiques, céphalées) et/ou thrombopénie <100 G.L-1 et/ou hématome rétro placentaire (HRP) et/ou retentissement fœtal.

\*\*\* Doppler utérin pathologique : index de résistance utérin élevé d'un côté ou des deux et/ou un Notch uni ou bilatéral, contrôlé à 25 SA.

\*\*\*\* Variable composite vasculo-placentaire : association hypertension artérielle et/ou pré éclampsie et/ou hypotrophie <10<sup>ème</sup> percentile vasculaire (associé à un Doppler utérin pathologique et/ou à un IR ombilical augmenté et/ou à une complication vasculo-placentaire après élimination des autres étiologies)

		<b>ORa</b>	<b>IC 95%</b>
<b>VIH</b>			
	<b>Non</b>	1	0,81 – 1,83
	<b>Oui</b>	1,22	
<b>Age</b>			
	<b>&lt;35</b>	1	1,32 – 3,18
	<b>≥35</b>	2,05	
<b>Parité</b>			
	<b>&lt;2</b>	1	0,44 – 1,02
	<b>≥2</b>	0,67	
<b>IMC</b>			
	<b>&lt;30</b>	1	0,77 – 2,23
	<b>≥30</b>	1,31	
<b>HTA (hors grossesse)</b>			
	<b>Non</b>	1	0,37 – 3,77
	<b>Oui</b>	1,19	
<b>Antécédent de prééclampsie</b>			
	<b>Non</b>	1	0,84 – 3,42
	<b>Oui</b>	1,71	

**Tableau 5 : Evaluation en analyse multivariée de l'association entre l'infection VIH et la survenue d'une complication vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10<sup>ème</sup> percentile) à partir de l'ensemble des patientes (VIH+ et VIH-)**

Les variables sur lesquelles l'ajustement a été fait étaient : âge maternel, parité, IMC, HTA hors grossesse), antécédent de prééclampsie.

- Autres complications de la grossesse

Le groupe VIH+ présente une fréquence accrue de manière significative des hospitalisations pour MAP (12,1% vs 5,5%, p=0,001) et de maturation pulmonaire par corticoïdes (10,7% vs 6,8%, p=0,049) (Tableau 6).

	<b>Patientes VIH + n = 280</b>	<b>Patientes VIH- n = 560</b>	<b>P</b>	
Grossesse spontanée n (%)	254 (90,7)	536 (95,7)	0,09	
Vomissements du premier trimestre n (%)	17 (6,1)	44 (15,7)	0,44	
Diabète gestationnel n (%)				
	Régime	19 (6,8)	43 (7,7)	0,43
	Insuline	5 (1,8)	18 (3,2)	
Cholestase aigüe gravidique n (%)	4 (1,4)	4 (0,7)	0,31 *	
Menace d'accouchement prématuré n (%)	34 (12,1)	31 (5,5)	0,001	
Terme d'hospitalisation pour MAP SA+/-DS (IC95)	30,0+/-4,3 (28,5-31,6)	30,0+/-3,6 (28,6-31,3)	0,95	
Maturation pulmonaire fœtale par corticothérapie n (%)	30 (10,7)	38 (6,8)	0,049	

**Tableau 6 : Complications autres que vasculo-placentaires pendant la grossesse dans les groupes VIH+ et VIH**

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide du test de chi<sup>2</sup>, sauf \* à l'aide du test de Fisher.

#### 4.3.4. Modalités de l'accouchement

Les données sur les modalités de l'accouchement sont reportées dans le tableau 7.

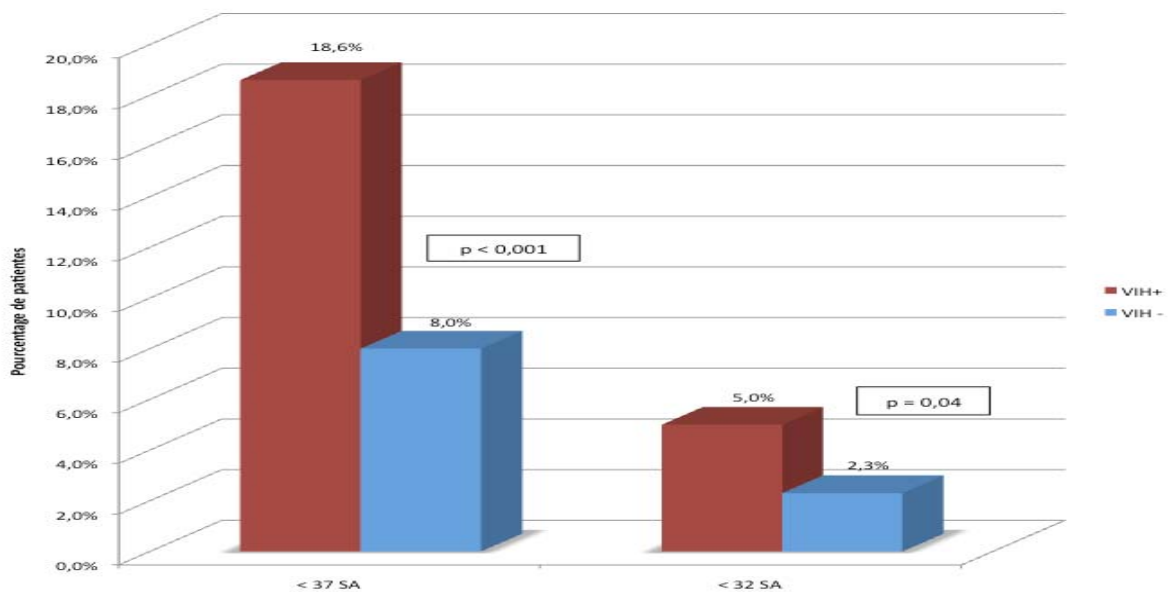
Le terme d'accouchement est plus précoce dans le groupe VIH+ que dans le groupe témoin (37,7 SA vs 39,0 SA,  $p < 0,0001$ ).

On retrouve aussi une différence entre les taux de prématurité entre les groupes VIH+ et témoins (Figure 4) :

< 37 SA : 18,6% vs 8,0%,  $p < 0,001$

< 32 SA : 5,0% vs 2,3%,  $p = 0,04$

Les patientes du groupes VIH+ ont un taux plus élevé de césarienne programmée (43,2% vs 14,1%,  $p < 0,001$ ) mais moins d'épisiotomie (14,5% vs 32,8%,  $p < 0,001$ ) sans différence entre le taux de complications périnéales (2,4% vs 2,7%,  $p = 0,85$ ).



**Figure 4 : Taux de prématurité <37SA et <32SA dans les groupes VIH+ et VIH-**

#### 4.3.5. Etat néonatal

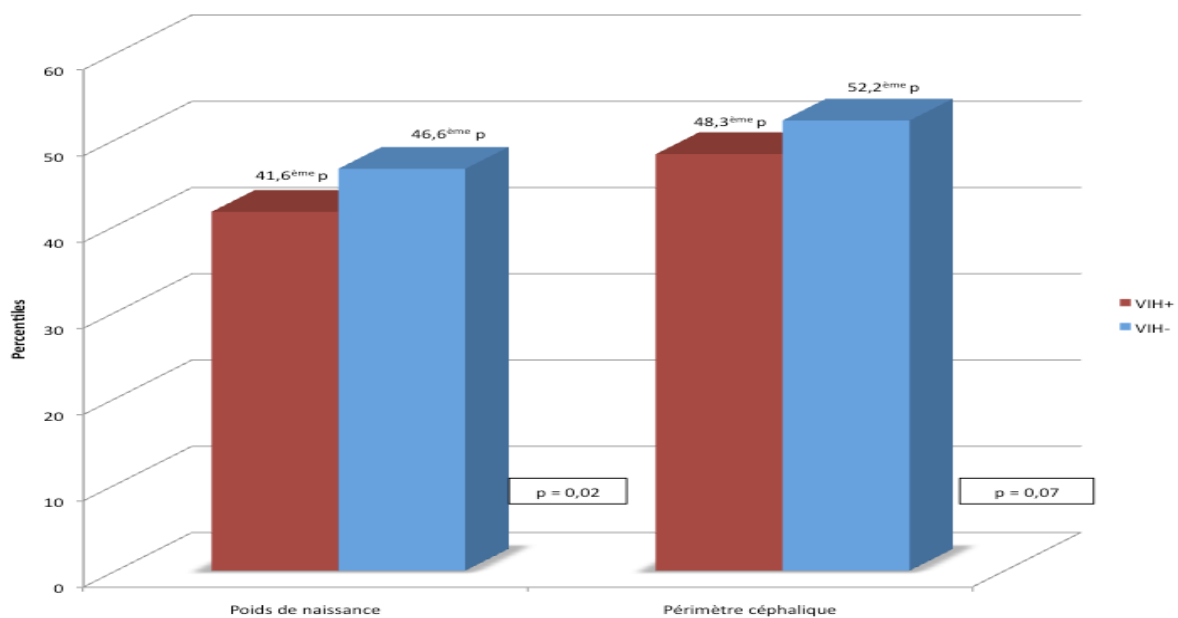
Les poids de naissance sont significativement plus petits dans le groupe VIH+, que ce soit en valeur absolue (2902g vs 3201g,  $p < 0,001$ ) ou en percentile en le rapportant au terme de naissance et au sexe de l'enfant (41,6<sup>ème</sup> percentile VS 46,6<sup>ème</sup> percentile,  $p = 0,02$ ) (Figure 5).

De même, le périmètre céphalique à la naissance est plus petit dans le groupe VIH+ en valeur absolue (34,1cm vs 34,4cm,  $p = 0,03$ ). Cette différence n'est plus significative quand on exprime le PC en percentile (48,3<sup>ème</sup> percentile VS 52,2<sup>ème</sup> percentile,  $p = 0,07$ ) (Figure 5).

Le taux de scores d'Apgar à 5 minutes inférieurs à 7 est plus élevé dans le groupe VIH+ (7,1 % vs 2,5%,  $p = 0,001$ ) mais sans différence des pH de naissance ( $p = 0,07$ ).

Le taux de décès néonatal est plus élevé dans le groupe VIH+ (3,6% vs 1,1%,  $p = 0,009$ ).

L'ensemble des données concernant l'état néonatal sont reportées dans le tableau 8.



**Figure 5 : Poids de naissance et périmètres céphaliques exprimés en percentiles (selon l'âge gestationnel et le sexe) dans les groupes VIH+ et VIH-**

	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	P
Age gestationnel à l'accouchement en SA (moyenne+/-DS, (IC95%))	37,7+/-3,2 (37,3-38,1)	39,0+/-2,3 (38,8-39,2)	<0,001
Accouchement prématuré n (%)			
<37 SA	52 (18,6)	45 (8,0)	<0,001
<32 SA	14 (5,0)	13 (2,3)	0,04
<37 SA parmi les césariennes avant travail	25/121 (20,7)	16/79 (20,2)	0,94
Voie d'accouchement en général n (%)			
Voie basse spontanée	119 (42,5)	377 (67,3)	<0,001
Voie basse instrumentale	8 (2,9)	35 (6,2)	
Césarienne avant travail	121 (43,2)	79 (14,1)	
Césarienne pendant le travail	32 (11,4)	69 (12,3)	
Voie d'accouchement des patientes avec un utérus cicatriciel n (%)			
Voie basse simple	24/93 (25,8)	29/104 (27,9)	0,001 *
Voie basse instrumentale	0	4/104 (3,8)	
Césarienne avant travail	64/93 (68,8)	50/104 (48,1)	
Césarienne pendant le travail	5/93 (5,4)	21/104 (20,2)	
Lésions périnéales parmi les patientes accouchées voie basse n (%)			
Épisiotomie	19/127 (15,0)	135/412 (32,8)	<0,001
Aucune (hormis épisiotomie)	87/127 (68,5)	267/412 (64,8)	0,65 *
Déchirure simple	37/127 (29,1)	134/412 (32,5)	
Périnée complet non compliqué	2/127 (1,6)	10/412 (2,4)	
Périnée complet compliqué	1/127 (0,8)	1/412 (0,2)	

**Tableau 7 : Modalités de l'accouchement des patientes VIH+ et VIH-**

Les comparaisons entre variables catégorielles ont été effectuées à l'aide du test de chi2, sauf \* à l'aide du test de Fisher.

	Patientes VIH + n = 280	Patientes VIH- n = 560	P
Sexe de l'enfant n (%)			
Fille	139 (49,6)	297 (53,0)	0,35
Poids de naissance (moyenne +/- DS, (IC95%))			
Poids de naissance en g	2902+/-705 (2819-2985)	3201+/-591 (3152-3250)	<0,001
Poids de naissance en percentile	41,6+/-28,5 (38,3-45,0)	46,6+/-28,6 (44,2-49,0)	0,02
Périmètre céphalique (moyenne +/- DS, (IC95%))			
Périmètre céphalique en cm	34,1+/-2,4 (33,8-34,4)	34,4+/-1,9 (34,3-34,6)	0,03
Périmètre céphalique en percentile	48,3+/-30,8 (44,7-52,0)	52,2+/-28,1 (49,8-54,5)	0,07
Hypotrophie n (%)			
<3 <sup>ème</sup> percentile	17 (6,1)	21 (3,7)	0,12
<10 <sup>ème</sup> percentile	45 (16,1)	67 (12,0)	0,09
Score d'Apgar < 7 à 5 minutes (%)	20 (7,1)	14 (2,5)	0,001
pH artériel à la naissance			
<7,10 n (%)	5 (1,8)	22 (3,9)	0,11
Hospitalisation de l'enfant * n (%)	46 (16,4)	66 (11,8)	0,03
Ictère néonatal (photothérapie) n (%)	22 (7,9)	71 (12,7)	0,09
Décès nouveau né n (%)	10 (3,6)	6 (1,1)	0,01

**Tableau 8 : Caractéristiques néonatales dans les populations VIH+ et VIH-**

\* Hospitalisation en néonatalogie ou réanimation néonatale.

#### 4.4. Complications de la grossesse des patientes VIH+

##### 4.4.1. Facteurs de risque de PE ou d'hypotrophie vasculaire ou de Doppler utérin pathologique ou de prématurité au sein du groupe de patientes VIH+

La prise d'un traitement ARV avant la grossesse est associée de façon non significative à l'augmentation des pathologies vasculo-placentaires, notamment l'hypotrophie d'origine vasculaire <10<sup>ème</sup> percentile (ORb=1,78, IC 95% : 0,92 – 3,46).

Une charge virale > 50 copies/ml est associée à une diminution des complications à type de PE, hypotrophie vasculaire et Doppler utérins pathologiques, mais de façon non significative.

Un taux de CD4 > 300/mm<sup>3</sup> avant et/ou en début de grossesse est associé de façon non significative à une diminution des risques de PE (ORb=0,25, IC95% : 0,05 – 1,35) et d'hypotrophie vasculaire < 10<sup>ème</sup> percentile (ORb=0,7, IC95% : 0,30 – 1,89).

Les ORb entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats sont reportés dans le tableau 9.

Une charge virale > 50 copies/ml avant la grossesse ou en début de grossesse est associée de façon significative à une diminution du taux de prématurité <37 SA (ORb=0,35, IC95% : 0,14 – 0,83 et ORb=0,32, IC95% : 0,16 – 0,65 respectivement).



	Prééclampsie	Hypotrophie < 10 <sup>ème</sup> percentile	Hypotrophie < 3 <sup>ème</sup> percentile	Doppler utérin pathologique
	ORb (IC 95%)	ORb (IC 95%)	ORb (IC 95%)	ORb (IC 95%)
Traitement anti rétroviral (Oui vs Non)				
Avant la grossesse	1,04 (0,29 - 3,68)	1,78 (0,92 - 3,46)	1,34 (0,48 - 3,71)	1,32 (0,69 - 2,51)
Premier trimestre	1,51 (0,38 - 6,00)	1,09 (0,54 - 2,14)	0,95 (0,33 - 2,762)	1,33 (0,67 - 2,63)
Traitement anti rétroviral par IP (Oui vs Non)				
Avant la grossesse	0,72 (0,18 - 2,86)	1,50 (0,78 - 2,89)	1,74 (0,63 - 4,81)	0,97 (0,50 - 1,89)
Premier trimestre	0,88 (0,25 - 3,14)	0,92 (0,48 - 1,76)	1,02 (0,36 - 2,89)	1,07 (0,56 - 2,03)
Taux de CD4 (> 300/mm <sup>3</sup> vs < 300/mm <sup>3</sup> )				
Avant la grossesse	0,25 (0,05 - 1,35)	0,74 (0,30 - 1,89)	2,85 (0,35 - 23,24)	1,11 (0,44 - 2,83)
Premier trimestre	0,60 (0,14 - 2,48)	0,78 (0,35 - 1,74)	1,70 (0,36 - 7,96)	0,78 (0,36 - 1,67)
Charge virale (> 50 copies/ml vs < 50/copies/ml)				
Avant la grossesse	0,80 (0,18 - 3,45)	0,49 (0,21 - 1,14)	0,56 (0,14 - 2,24)	0,70 (0,32 - 1,54)
Premier trimestre	0,75 (0,19 - 2,86)	0,82 (0,41 - 1,65)	0,80 (0,26 - 2,45)	0,92 (0,47 - 1,81)
Stade CDC	1,15 (0,29 - 4,47)	0,81 (0,43 - 1,53)	0,73 (0,27 - 1,98)	0,81 (0,42 - 1,58)
Aspégic®/Kardégic (Oui vs Non)	1,85 (0,63 - 5,43)	2,05 (1,03 - 4,05)	1,84 (0,62 - 5,39)	2,07 (1,03 - 4,13)
Antécédent hypertensif (Oui vs Non)	13,92 (5,97 - 32,41)	0,79 (0,47 - 1,32)	0,71 (0,30 - 1,64)	1,23 (0,76 - 2,01)

**Tableau 9 : Associations entre complications vasculo-placentaires et facteurs de risque candidats exprimées en Odds Ratio bruts (ORb)**

#### 4.4.2. Facteurs de risque du critère composite vasculo-placentaire (HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie vasculaire <10ème percentile) au sein du groupe de patientes VIH+

Le tableau 10 illustre le taux de complications vasculaires selon le critère composite de complications vasculo-placentaires (association HTAG et/ou PE et/ou hypotrophie dans un contexte de Doppler utérins pathologiques) au sein du groupe de patientes VIH+ en fonction du traitement ARV, de la charge virale et du taux de CD4 aux différents trimestres de la grossesse, à l'accouchement et dans le post-partum.

Un traitement ARV prescrit à tout moment de la grossesse est associé à une augmentation du taux de complications vasculo-placentaires, sans que cela soit significatif.

Une charge virale > 50 copies/ml au deuxième trimestre de la grossesse est significativement associée en analyse univariée à une diminution des complications vasculo-placentaires,  $p=0,007$ . Cette tendance est retrouvée aux premier et troisième trimestres, mais de façon non significative,  $p>0,05$ .

Un taux de CD4 < 300/mm<sup>3</sup> à toutes les périodes de la grossesse tend à être associé à une augmentation des complications vasculo-placentaires, mais de façon non significative,  $p>0,05$ .

Le tableau 11 représente l'analyse multivariée de l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire (critère composite) et les paramètres immuno-viraux, avec ajustement sur l'âge.

Il n'existe pas de lien significatif entre les paramètres immuno-viraux et la survenue de complications vasculo-placentaires (critère composite).

	<b>Complication vasculaire *</b> n = 21	<b>Pas de complication vasculaire *</b> n = 259	<b>P</b>
<b>Traitement anti rétroviral n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 134	11 (52,4)	123 (47,5)	0,75
Premier trimestre n= 166	14 (66,7)	152 (58,7)	0,58
Deuxième trimestre n= 240	18 (85,7)	222 (85,7)	0,71 **
Troisième trimestre n= 265	19 (90,5)	246 (95,0)	0,12 **
<b>Traitement anti rétroviral par inhibiteur de protéase n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 101	7 (33,3)	94 (36,3)	0,72
Premier trimestre n= 144	10 (47,6)	134 (51,7)	0,61
Deuxième trimestre n= 218	14 (66,7)	204 (78,8)	0,11
<b>Taux de CD4 &lt; 300/mm<sup>3</sup> n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 38	5 (23,8)	33 (12,7)	0,17
Premier trimestre n= 54	5 (23,8)	49 (18,9)	0,75
Deuxième trimestre n= 55	5 (23,8)	50 (19,3)	0,76
Troisième trimestre n= 56	4 (19,1)	52 (20,1)	0,71 **
Accouchement n= 36	3 (14,3)	33 (12,7)	0,55 **
Post Partum n= 32	3 (14,3)	29 (11,2)	0,58 **
<b>Charge virale &gt; 50 copies/ml n (%)</b>			
Avant la grossesse n= 79	4 (19,1)	75 (29,0)	0,28 **
Premier trimestre n= 122	8 (38,1)	114 (44,0)	0,54
Deuxième trimestre n= 122	3 (14,3)	119 (45,9)	0,01 **
Troisième trimestre n= 65	1 (4,8)	64 (24,7)	0,08 **
Accouchement n= 33	0	33 (12,7)	0,14 **
Post Partum n= 32	2 (9,5)	28 (10,8)	1,00 **

**Tableau 10 : Taux de complications vasculaires au sein de la population VIH+**

\* Critère composite de complications vasculo-placentaires = association hypertension artérielle gravidique et/ou pré éclampsie et/ou hypotrophie vasculaire < 10<sup>ème</sup> percentile (hypotrophie dans un contexte de Doppler utérin pathologique et/ou Doppler ombilical pathologique et/ou contexte vasculaire après élimination des autres étiologies)

\*\* Test de Fisher

	<b>ORa</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Age</b>		
< 35 ans	1	1,37 – 6,94
≥ 35 ans	3,08	
<b>CD4 à la conception</b>		
> 300 /mm <sup>3</sup>	1	0,33 – 1,72
≤ 300 /mm <sup>3</sup>	0,75	
<b>Charge virale à la conception</b>		
< 50 copies/ml	1	0,49 – 2,84
≥ 50 copies/ml	1,18	
<b>Traitement ARV avant la grossesse</b>		
Non	1	0,41 – 2,55
Oui	1,02	

**Tableau 11 : Analyse multivariée de l'association entre la survenue d'une complication vasculo-placentaire (critère composite) et les paramètres immuno-viraux.**

Critère composite de complications vasculo-placentaires = association hypertension artérielle gravidique et/ou pré éclampsie et/ou hypotrophie vasculaire < 10<sup>ème</sup> percentil

## 5. Discussion

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'incidence des complications vasculo-placentaires pendant la grossesse chez des patientes VIH+ et VIH-. Nous ne retrouvons pas de différence significative des taux d'HTAG, de PE ou de RCIU vasculaire après comparaison des grossesses de 280 patientes VIH+ et de 560 patientes VIH- appariées selon l'âge, la parité et l'origine géographique.

Les études à ce sujet sont discordantes et il est souvent difficile de distinguer ce qui est une conséquence directe de l'action du VIH, de ce qui est une complication du traitement antirétroviral [32].

Les études comparant des patientes VIH+ non traitées à des patientes VIH- (Tableau 12) ne mettent pas en évidence de différence significative de taux de prééclampsie entre les deux groupes [27, 33-36]. Elles sont issues de cohortes anciennes ou bien de régions dans lesquelles la prise en charge des patientes enceintes séropositives pour le VIH est difficile à mettre en place. Les données y sont malheureusement parfois incomplètes et difficilement interprétables. Par exemple Frank et al. retrouvent dans une étude portant sur 704 patientes VIH+ non traitées et 1896 patientes VIH- des taux d'éclampsie et/ou de PE non significativement différents entre les groupes VIH+ (5,7%) et VIH- (5,2%),  $p=0,61$ , mais toutes les données concernant la sévérité de l'infection ne sont pas disponibles [35].

La plupart des études récentes considèrent des patientes VIH+ prises en charge avec un traitement pendant la grossesse (Tableau 13) et les données y sont contradictoires [20, 21, 27-29, 37, 38].

Certaines études incriminent les ARV, et plus particulièrement HAART, dans la pathogénèse de la PE [27, 28]. Wimalasundera et al. publient en 2002 dans le Lancet une étude de cohorte portant sur 137 patientes infectées par le VIH (dont 61 sans ARV) et 214 patientes

VIH-. Le taux de PE est significativement plus élevé dans le groupe de patientes VIH+ traitées par HAART que dans les groupes de patientes VIH+ non traitées ou traitées par mono/bi thérapie [27]. En 2006, Suy et al. montrent à partir d'une cohorte de 472 patientes VIH+ et de 8768 patientes VIH- qu'un traitement type HAART est associé à un taux de PE supérieur à celui de la population témoin non VIH [28].

Pour d'autre, le taux de PE est plus bas [21, 29] ou identique [27, 37] chez des patientes VIH+ traitées par HAART que chez des patientes VIH-. En 2004, Mattar et al., dans une étude portant sur 123 patientes VIH+ traitées (mono thérapie ou HAART) et 1708 patientes VIH-, montrent un taux de PE significativement plus bas dans le groupe VIH+ traité (0,8%) que dans le groupe VIH- (10,6%),  $p=0,002$ . Ce résultat est totalement discordant avec les données de Suy, mais il existe dans cette étude un biais quant à l'origine géographique de patientes inégale dans les deux groupes [29]. En 2007, Boer et al. publient une étude portant sur 143 patientes VIH+ traitées intensivement et 196 patientes VIH- avec des taux de PE de 2% et 1% respectivement, sans différence significative [30].

Notre étude est rétrospective et présente les biais inhérents à ce type de méthode. Cependant, nos deux groupes sont comparables en ce qui concerne les principaux antécédents et caractéristiques démographiques tels que l'âge (critère d'appariement), le poids et l'IMC avant la grossesse, l'origine géographique (critère d'appariement), la parité (critère d'appariement), les antécédents personnels d'hypertension, de néphropathie, de diabète et la consommation de drogue. Les patientes ont été régulièrement suivies pendant la grossesse avec une prise en charge homogène du VIH en raison de la période d'inclusion courte : de 2006 à 2010. L'effectif de notre étude est au final légèrement supérieur au nombre de sujets nécessaires calculé avant inclusion. A noter que dans notre étude, 85,7% de patientes sont originaires d'Afrique noire, ce qui est expliqué d'une part par une plus forte prévalence de l'infection VIH dans cette région du globe [1] et d'autre part par la proximité de notre centre du lieu de résidence d'une grande communauté africaine.

Les connaissances physiopathologiques de l'impact du VIH et des ARV sur la grossesse confortent nos résultats :

L'origine de la PE est multifactorielle et le rôle du système immunitaire comme facteur étiologique proposé par Need en 1975 [39] puis largement développé [40-42], est maintenant certain. On peut ainsi considérer la PE comme une réponse inflammatoire maternelle généralisée et excessive [18]. Une dépression de l'immunité lors de l'infection par le VIH pourrait alors entraîner une inhibition de cette réponse immunitaire excessive et par ce biais réduire le risque de PE observé dans certaines études [32].

Cette théorie est confortée par les résultats de notre étude qui suggère que des charges virales élevées (> 50 copies/ml) sont systématiquement associées, mais de façon non significative, à un effet protecteur des complications à type de PE, hypotrophie vasculaire et Doppler utérins pathologiques.

Notre étude montre qu'au sein de la population VIH+, un taux de CD4 < 300/mm<sup>3</sup> à toutes les périodes de la grossesse tend à être associé à une augmentation des complications vasculo-placentaires, mais de façon non significative. L'analyse de la littérature conforte ce résultat. Du point de vue immunitaire, la grossesse normale est associée à une transition de l'immunité maternelle prédominante Th1 vers Th2, une persistance de l'immunité Th1 entraînant une réponse inflammatoire vers le fœtus et son rejet [43]. Les taux sanguins maternels de cellules immunitaires régulatrices, telles que CD4+ FOXP3+, sont normalement augmentés pendant la grossesse pour limiter le rejet du fœtus [44]. Leur diminution est alors associée à une persistance des phénomènes de rejet du fœtus et à la pré éclampsie [45, 46].

Une étude portant sur 1331 patientes VIH+ et 534 patientes VIH- indique qu'un taux de CD4 <200/μl est associé de façon indépendante à un plus fort risque de lésions vasculaires carotidiennes (OR 2,00 - IC95% 1.22-3.28) sans relation avec un type de traitement ARV particulier [47]. Baker et Savvidou ne trouvent quant à eux pas de corrélation entre taux de CD4

et lésion vasculaire [48, 49], mais Savvidou précise que le résultat doit être interprété avec prudence en raison du taux de CD4 globalement élevé dans son étude (>250 cellules/ $\mu$ l) [49].

On aurait pu supposer qu'un taux de CD4 élevé soit en rapport avec une augmentation de pathologies vasculo-placentaires, quand l'on sait que la présence de CD4 fonctionnels participe à l'activation de cellules endothéliales et musculaires lisses artérielles humaines par le VIH [50, 51]. Mais cela n'est pas confirmé par la pratique clinique.

Toutes ces données insistent sur la nécessité d'inclure systématiquement les taux de CD4 dans les études portant sur la PE et le VIH, ce qui n'est pas toujours réalisé [35].

On suspecte aussi que le virus lui-même soit directement responsable d'une dysfonction vasculaire favorisant la PE.

Ainsi, les cellules musculaires lisses artérielles humaines peuvent être activées par la gp120, une glycoprotéine d'enveloppe du VIH, au moyen des deux co-récepteurs CXCR4 et CCR5 et de la présence de CD4 fonctionnels [50]. Le facteur tissulaire alors synthétisé est responsable de l'initiation de la cascade de coagulation [50].

Les cellules endothéliales humaines peuvent aussi être directement activées par les protéines virales gp120 et Tat (transactivateur de la réplication virale) [51]. L'action synergique de ces protéines et de cytokines inflammatoires aboutit à l'activation endothéliale, l'apoptose ou la prolifération tissulaire [51]. Il existe, en dehors de tout traitement, une corrélation significative entre les taux de marqueurs de l'activation vasculaire (soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM)-1 et facteur Von Willebrand) et la charge virale [52].

Ces données physiopathologiques sont appuyées par les résultats publiés en 1993 de l'autopsie de 8 jeunes patients infectés par le VIH, non traités et sans pathologie cardiovasculaire. L'examen anatomopathologique des artères coronaires montrait alors une athérosclérose majeure et une fibrose de la média très probablement attribuables à l'action du virus [53]. Plus récemment, 3 études mettent en évidence par mesures échographique et Doppler

une dysfonction vasculaire chez des patients VIH+ traités ou non par rapport à des patients VIH- [48, 54, 55].

Notre étude met en évidence un taux de Doppler utérins pathologiques plus important dans le groupe VIH+ (16,8% vs 12,5%,  $p=0,02$ ) après contrôle à 25 SA, ce qui est associé à une augmentation du risque de complications vasculaires [56]. Une étude portant sur 76 patientes VIH+ enceintes, couplée avec 2280 patientes VIH- enceintes n'a pas trouvé de différence significative entre les index de pulsatilité des artères utérines des patientes des deux groupes mesurés entre 11+0 SA et 13+6 SA, ni au sein du groupe VIH+ selon les types de traitements pris à cette période (HAART +/- IP +/- INNTI ou monothérapie) [49]. Les auteurs attribuent ce résultat soit à une absence d'effet du virus sur les artères utérines ou soit à une compensation de la rigidification artérielle par l'effet vasodilatateur des œstrogènes pendant la grossesse [49]. Cette absence de différence pourrait aussi être expliquée par le terme trop précoce de réalisation des Doppler utérins.

Une des hypothèses avancées pour expliquer la majoration du risque de PE par HAART serait sa toxicité directe sur le foie, avec une perturbation de la sécrétion de retinol-binding protein (RBP) et une diminution des concentrations sanguines de rétinol ou vitamine A [22].

Le taux sanguin de RBP4, la forme plasmatique de RBP [57], semble stable au cours de la grossesse normale [58-63] et ses variations de taux pendant la PE restent discutées : augmentation [64] d'autant plus importante que la PE est diagnostiquée avant 37 SA (10257,6 ng/ml vs 9080,9 ng/ml pour une grossesse normale,  $p=0,002$ ) [62], stabilité [63, 65] ou diminution [66].

Le taux sanguin maternel de vitamine A est quant à lui en effet significativement plus bas chez les patientes prééclamptiques que chez les patientes avec une grossesse normale ou non enceintes [67]. Sa dégradation pourrait refléter le processus de stress oxydatif, un des composants de la physiopathologie de la PE [68]. On note que la supplémentation systématique en vitamine A de ces patientes, pour servir de tampon pour les radicaux libres toxiques [69]



augmentés pendant les phénomènes de PE [70] est une question très débattue [71, 72]. Ce serait potentiellement délétère en augmentant le taux de transmission materno-fœtale du VIH [71], notamment par stimulation de la réplication du VIH [73].

Certains ARV passent la barrière placentaire et entraînent des complications [74] telles que des mutations de l'ADN mitochondrial fœtal par inhibition ou diminution de l'affinité de la gamma-polymérase aboutissant à une dysfonction mitochondriale et à un stress oxydatif [5, 75].

Wolf et al. montrent cependant qu'un traitement ARV (association contenant ou non des IP ou INNTI) permet de réduire en 5 à 13 mois les taux sanguins de marqueurs de l'activation endothéliale (soluble vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1, et von Willebrand factor) [52].

Prééclampsie : patientes VIH+ non traitées VS patientes VIH-									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ non traitées	Nombre de patientes VIH-	Conclusion	Détail
Patil [33]	2011	AIDS Care	Rétrospective	Inde	342	212	130	=	9,4% vs 6,2%, p=0,28
Kourtis [34]	2006	AIDS	Rétrospective	Etats Unis	4289490	6143	4283347	=	9,9% vs 7,3%, aOR : 1.13 IC95% (0.82–1.56)
Franck [35]	2004	Obstet Gynecol	Rétrospective	Afrique du Sud	2600	704	1896	=	5,7% vs 5,2%, p=0,61
de Groot [36]	2003	Int J Gyn Obst	Prospective	Afrique du Sud	251	81	170	=	43,2% vs 35,9% vs p=0,26
Wimalasundera [27]	2002	Lancet	Rétrospective	Angleterre	275	61	214	=	0% vs 6%, p=0,07

**Tableau 12 : Revue de la littérature sur le taux de prééclampsie entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH-**

= : Pas de différence significative de taux de prééclampsie entre les groupes VIH+ non traitées et VIH-

**Pré-éclampsie : patientes VIH+ traitées**

Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ traitées	Groupe témoin	Conclusion	Détail
Boyajian [37]	2012	J Obstet Gyn Can	Rétrospective, Cohorte	Canada	364	91 HAART	273 VIH-	=	3.3% vs. 5.1%; aOR 0.59; IC95% (0.11- 3.08)
Patel [20]	2010	J of Infect Disease	Cohorte prospective	Etats Unis Porto Rico	777	558 ARV + IP	219 ARV - IP	=	HTAG : 3% vs 4%, p=0,55
Haeri [21]	2009	AJOG	Cohorte, Rétrospective	Etats Unis	453	151 HAART	302 VIH-	↘	6% vs 12%, p=0,04, aOR : 0.55 IC95% (0.26-1.2)
Boer [30]	2007	BJOG	Cohorte	Pays-Bas	241	143 +/- HAART	98 VIH-	=	2% vs 1%, p>0,05
Bodkin [38]	2006	J Of Clin Nursing	Rétrospectif	Afrique du Sud	313	212 VIH+ +/- ARV	101 VIH-	↗	16,98% vs 9,90%, p=0,06
Suy [28]	2006	AIDS	Cohorte	Espagne	9240	472 VIH+ +/- ARV	8768 VIH-	↗	aOR, 4.9; IC95% (2.4–10.1)
Mattar [29]	2004	Eur J Of Obst Gyn	Rétrospectif	Brésil	1831	123 Mono ou HAART	1708 VIH-	↘	0,8% vs 10,6%, p=0,0017
Wimalasundera [27]	2002	Lancet	Rétrospective	Angleterre	137	76 HAART	61 VIH+ ARV-	↗	11% vs 0%, p=0,0087
					153	76 HAART	77 Mono ou bi ARV	↗	11% vs 1%, p=0,018
					290	76 HAART	214 VIH-	=	11% vs 6%, p=0,2

**Tableau 13 : Revue de la littérature sur les taux de prééclampsie dans des populations de patientes VIH+ traitées**

↗/↘/= : augmentation/diminution/ pas de différence significative du taux de prééclampsie

Notre étude relève dans le groupe VIH+ une diminution significative des poids de naissance (2902g vs 3201g,  $p < 0,001$ ) et des percentiles des poids de naissance rapportés au terme et au sexe (41,6<sup>ème</sup> percentile vs 46,6<sup>ème</sup> percentile,  $p = 0,02$ ). Le problème récurrent rencontré dans l'analyse de la littérature sur la question de la relation entre RCIU, VIH et ARV est la présence de nombreux facteurs confondant non ou improprement pris en compte. Nous reportons dans les tableaux 15 et 14 les études évaluant le poids de naissance des enfants de patientes VIH + selon que ces dernières bénéficient [16, 19-21, 24, 25, 37, 38, 76-80] ou non [6, 33, 81-86] d'un traitement ARV.

Selon une étude de 2009, le traitement HAART est associé à une diminution significative du poids de naissance avec une relation linéaire entre le rapport dosage maternel/dosage fœtal et le poids pour certaines molécules (Nevirapine, Nelfinavir, Atazanavir et Lopinavir) [23]. Cependant, une étude rétrospective française, menée à partir de la cohorte de l'enquête périnatale française (EPF), portant sur 9129 enfants nés de mère VIH traitées ne retrouve pas de différence entre les cas traités par monothérapie entre 1999 et 2004 et ceux traités intensivement entre 2005 et 2006 [19].

Les autres facteurs associés à un retard de croissance sont : un taux bas de CD4 [79, 87, 88] justifiant l'introduction d'un traitement antirétroviral, l'utilisation de drogues [78, 79, 85, 87, 89-92], le paludisme et l'anémie [93]. On ne relève dans notre étude que peu de consommatrices de drogues et notamment peu de patientes tabagiques par rapport à la population française pendant la grossesse (<10% vs 17%) [94]. Cette donnée est importante, car l'utilisation de drogues et le tabagisme sont souvent des facteurs confondants dans des études internationales concernant le VIH et la grossesse [16, 21, 78, 85, 87, 91].

RCIU : patientes VIH+ non traitées VS patientes VIH-									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ non traitées	Nombre de patientes VIH-	Conclusion	Détail
Patil [33]	2011	AIDS Care	Rétrospective	Inde	342	212	130	=	PPAG : 10,4%vs13,1%, p=0,45
									PPN : 31,1% vs 36,9%, p=0,27
Iroha [81]	2007	West Afr J Med	Prospective	Nigeria	262	132	130	↗	PPN: OR5.77, IC95% (2.19-16.80)
Kalanda [82]	2005	Arch Dis Child Fetal Neonatal	Prospective	Malawi	621	159	462	↗	PPAG : aOR : 1.76 IC95% (1.04-2.98)
Castetbon [84]	1999	Journal of Tropical Ped	Prospective	Rwanda	371	177	194	=	p=0,61
Taha [6]	1995	Int J of Epidemio	Prospective	Malawi	1385	-	-	↗	7.7% versus 4.4%, p = 0.02
Bulterys [83]	1994	Pediatr Infect Dis J	Prospective	Rwanda	627	318	309	↗	PN : 2706g vs 2825g; p = 0.002
Maas [85]	1990	Monatsschr Kinderheilkd	Prospective	Allemagne	54	17	37	003D	p>0,05
Johnstone [86]	1988	BMJ	Retrospective	Ecosse	114	50	64	=	p>0,05

**Tableau 14 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie entre des patientes VIH+ non traitées et VIH-**

↗: augmentation significative du taux de retard de croissance et/ou de petit poids de naissance dans le groupe de patientes VIH+ non traitées  
 = : pas de différence significative des taux des retard de croissance et/ou de petit poids de naissance entre les deux groupes  
 PPAG : petit poids pour l'âge gestationnel, PPN : petit poids de naissance, PN : poids de naissance

RCIU : patientes VIH+ traitées									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ traitées	Groupe témoin	Conclusion	Détail
Boyajian [37]	2012	J Obstet Gynaecol Can	Rétrospective, Cohorte	Canada	364	91 HAART	273 VIH-	=	PPAG 20%vs9%aOR 2.08,IC95%(0.89-5.24)
								↗	PPN 20%vs10%;aOR 2.9 IC95% (1.47-5.78)
Joseph [76]	2011	J Coll Phys Surg Pak	Cohorte	Nigeria	249	HAART	VIH+ non traité	↘	RCIU : 6,3% vs 20.5%, p = 0.003 PPN : p<0,05
Rudin [16]	2011	HIV Med	Cohorte	Suisse	1033	409 HAART	624 VIH+ non traitées	=	2.9 kg (2.6–3.2) vs 3.1 kg (2.8–3.4), p>0,05
					771	147 mono ou bi ART	624 VIH+ non traitées	=	2.9 kg (2.6–3.3) vs 3.1 kg (2.8–3.4), p>0,05
Patel [20]	2010	The J of Infect Disease	prospective	Etats Unis	777	558 ARV + IP	219 ARV - IP	=	OR : 1.36, IC95% (0.76–2.44)
Machado [24]	2009	Sex Transm Infect	Prospective	Brésil	696	130 ARV <conception	566 ARV >conception	↗	PPN 33.3% vs. 16.5%; p = 0.0002
					304	99 HAART avant conception	205 HAART après conception	↗	PPN 24%vs10%aOR: 3.6; IC95%:(1.7–7.7)
Briand [19]	2009	AIDS	Cohorte	France	5376	3644 HAART	1732 Monothérapie	=	3,9%vs4,0%, aOR 1.04 IC95% (0.77–1.42)
Haeri [21]	2009	AJOG	Cohorte, Retrospective	Etats Unis	453	151 HAART	302 VIH-	↗	PPAG : 13% vs 6%, p=0,03, aOR : 1.8 IC95%: (0.89 to 3.7)
								=	PPN : 7% vs 3, p=0,14
Areechokchai [77]	2009	The Open AIDS J	Cohorte	Thaïlande	206	164 ARV initié pendant la grossesse	42 ARV pendant accouchement	=	PPN : 19% vs ? %, p=0,065
Floridia [78]	2008	HIV Clin Trials	Cohorte	Italie	1200	600 VIH+ ac ARV	600 VIH-	↗	PPN : 2799g vs. 2887g ; p=.007 PPAG : Z score : -0.430vs.-0.222; p=0 .001
Iqbal [79]	2008	Am J Perinatol			191	93 ARV + IP	98 ARV - IP	↗	SGA : 29% vs 15,3%, p=0,02
Boer [30]	2007	BJOG	Cohorte	Pays-Bas	241	143 +/- HAART	98 VIH-	=	SGA : OR 1.85; IC95% (0.77–4.44)
Cotter [25]	2006	The J Of InfectDisease	Cohorte	Etats Unis	207	134 ARV + IP	373 ARV - IP	=	17,3% vs 15,9% aOR : 0.8 IC95% (0.4–1.9)
Bodkin [38]	2006	J Of Clinical Nursing	Rétrospectif	Afrique du Sud	313	212 VIH+ +/- ARV	101 VIH-	↗	RCIU : 4,72% vs 0%, p=0,03 PN : 2969,98g vs 3138,43g, p=0,01
								=	RCIU : 16% vs 16%, p=1
Tuomala [80]	2002	N Eng J Med	Cohorte	Etats Unis	3266	2123 ARV+	1143 VIH+ ARV-	=	RCIU : 16% vs 16%, p=1

**Tableau 15 : Revue de la littérature sur le taux de petits poids de naissance et/ou d'hypotrophie chez des patientes VIH+ traitées**

↗/↘: augmentation/diminution significative du taux de retard de croissance intra utérin et/ou de petit poids de naissance dans le groupe VIH+ traitées  
 = : pas de différence significative des taux des retard de croissance et/ou de petit poids de naissance entre les deux groupes  
 PPAG : petit poids pour l'âge gestationnel, PPN : petit poids de naissance, PN : poids de naissance

Nous trouvons un taux plus important de prématurité < 37 SA (18,6% vs 8,0%,  $p < 0,0001$ ) et < 32 SA (5% vs 2,3%,  $p = 0,04$ ) dans la population VIH+, ce qui est en accord avec l'analyse de la littérature. Ces données concernant la prématurité et le VIH sont à prendre en compte car elles constituent un biais dans de nombreuses études sur le RCIU qui considèrent le poids de naissance sans le rapporter au terme. Nous reportons dans les tableaux 17 et 16 les études évaluant le risque de prématurité des enfants de patientes VIH + selon que ces dernières bénéficient [16, 17, 20, 21, 24, 25, 37, 38, 76, 77, 80, 95] ou non [6, 33, 34, 36, 83, 86] d'un traitement ARV.

De nombreuses études alertent sur l'association entre la prescription de HAART [16, 17], notamment en péri-conceptionnel et le risque accru d'accouchement prématuré et donc de petit poids de naissance [24]. Boer et al. trouvent une augmentation significative du taux de prématurité dans le groupe VIH+ traité par rapport au groupe VIH- et ce d'autant plus qu'un traitement par HAART a été instauré avant 13 SA [30]. Mais Joseph et al. [76] montrent une plus grande proportion de prématurité et de petit poids de naissance dans le groupe de patientes non traitées par rapport au groupe de patientes sous HAART depuis le début de la grossesse ; on note que ce résultat est discutable car les patientes traitées par HAART avaient un meilleur suivi tout au long de leur grossesse. Les inhibiteurs de protéase ne semblent pas être associés de façon spécifique à un risque d'accouchement prématuré [20] même si certaines études plus anciennes pouvaient le laisser penser [25, 26].

Les autres principaux facteurs associés à la prématurité sont : le niveau socio économique, le suivi des patientes pendant la grossesse [33, 77, 96] et une consommation de tabac et de cocaïne [21].

Prématurité : patientes VIH+ non traitées VS patientes VIH-									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ non traitées	Nombre de patientes VIH-	Conclusion	Détail
Patil [33]	2011	AIDS Care	Rétrospective	Inde	342	212	130	=	13,7% vs 12,3%, p=0,72
Kourtis [34]	2006	AIDS	Rétrospective	Etats Unis	4289490	6143	4283347	↗	18,6% vs 10,6%, aOR : 1.19 IC95% (1.01–1.41)
de Groot [36]	2003	Int J Gyn Obst	Prospective	Afrique du Sud	251	81	170	=	67,1% vs 63,3%, p=0,56
Taha [6]	1995	Int J of Epidemio	Prospective	Malawi	1385	-	-	↗	12.7% versus 3.8%, p < 0.001
Bulterys [83]	1994	Pediatr Infect Dis J	Prospective	Rwanda	627	318	309	=	p>0,05
Johnstone [86]	1988	BMJ	Retrospective	Ecosse	114	50	64	=	p>0,05

**Tableau 16 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité entre des patientes VIH+ non traitées et des patientes VIH-**

↗: augmentation du taux de prématurité dans le groupe de patientes VIH+ non traitées

= : pas de différence significative des taux de prématurité entre les deux groupes



Prématurité : patientes VIH+ traitées									
Auteur	Année	Revue	Type d'étude	Localisation	Nombre total de patientes	Nombre de patientes VIH+ traitées	Groupe témoin	Conclusion	Détail
Boyajian [37]	2012	J Obstet Gynaecol Can	Rétrospective, Cohorte	Canada	364	91 HAART	273 VIH-	=	15.6% vs. 11.4% aOR 1.70, IC95% (0.79-3.66)
Joseph [76]	2011	J Coll Physicians Surg Pak	Cohorte	Nigeria	249	HAART	VIH+ non traitées	↘	9,8% vs 25.0%, p = 0.005
Powis [95]	2011	J of Inf Diseases	Prospec, Randomisée	Botswana	530	267 HAART, IP +	263 HAART, IP-	↗	21.4% vs 11.8%, p = .003
Rudin [16]	2011	HIV Med	Cohorte	Suisse	1033	409 HAART	624 VIH+ non traitées	↗	24% vs 15%, p<0,001 OR : 1.8 IC95% (0.85–3.6)
					771	147 mono ou bi ART	624 VIH+ non traitées	↗	20% vs 15%, p<0,001 OR : 2.5 IC95% (1.4–4.3)
Townsend [17]	2010	BJOG	Méta analyse, 3 études cohorte	Etats Unis Europe	19585	9005 HAART	1481 Bithérapie	↗	OR : 1,5, IC95% (1.19–1.87)
Patel [20]	2010	The J of Infect Disease	Cohorte prospective	Etats Unis	777	558 ARV + IP	219 ARV - IP	=	OR 1.22; IC95% (0.70–2.12)
Machado [24]	2009	Sex Transm Infect	Prospective	Brésil	696	130 ARV <conception	566 ARV >conception	↗	26.3% vs. 17.7%; p = 0.09
					304	99 HAART avant conception	205 HAART après conception	↗	20,2% vs 10,2%, p = 0.009 aOR: 5.0; IC95% (1.5 – 17.0)
Haeri [21]	2009	AJOG	Cohorte, Rétrospective	Etats Unis	453	151 HAART	302 VIH-	=	Total : 18% vs 12%, p=0,09
								↗	Spontanée : 17% vs 8% aOR 2.27 IC95% (1.2-4.3)
Areechokchai [77]	2009	The Open AIDS J	Cohorte	Thaïlande	206	164 ARV initié pendant la grossesse	42 ARV pendant accouchement	↘	6,9% vs 19%, p=0,02
Boer [30]	2007	BJOG	Cohorte	Pays-Bas	241	143 +/- HAART	98 VIH-	↗	18% vs 9%, p=0,03
Cotter [25]	2006	The J Of Infect Disease	Cohorte	Etats Unis	207	134 ARV + IP	373 ARV - IP	↗	36,6% vs 27,1%, aOR : 1.8 IC95% (1.1–3.0)
Bodkin [38]	2006	J Of Clinical Nursing	Rétrospectif	Afrique du Sud	313	212 VIH+ +/- ARV	101 VIH-	↗	37,9 SA vs 38,5 SA, p=0,03
Tuomala [80]	2002	N Eng J Med	Cohorte	Etats Unis	3266	2123 ARV+	1143 VIH+ ARV-	=	16% vs 17%, p>0,05

**Tableau 17 : Revue de la littérature sur le taux de prématurité chez des patientes VIH+ traitées**

↗/↘: augmentation/diminution du taux de prématurité dans groupe de patientes VIH+ traitées par rapport au groupe témoin.

Les autres données, plus générales, retrouvées par notre étude sont celles retrouvées dans la littérature :

Parmi la population VIH+, 42,5% ont eu leur diagnostic de séropositivité posé au décours d'un dépistage systématique organisé pendant une grossesse (27,1% pendant une grossesse antérieure et 15,4% pendant cette grossesse). Cela conforte les recommandations actuelles d'obligatoirement proposer le dépistage pendant toute grossesse et devrait inciter les médecins à davantage en faire l'information puisqu'en 2010 près de 27% des femmes enceintes n'avaient pas bénéficié de cette sérologie [94].

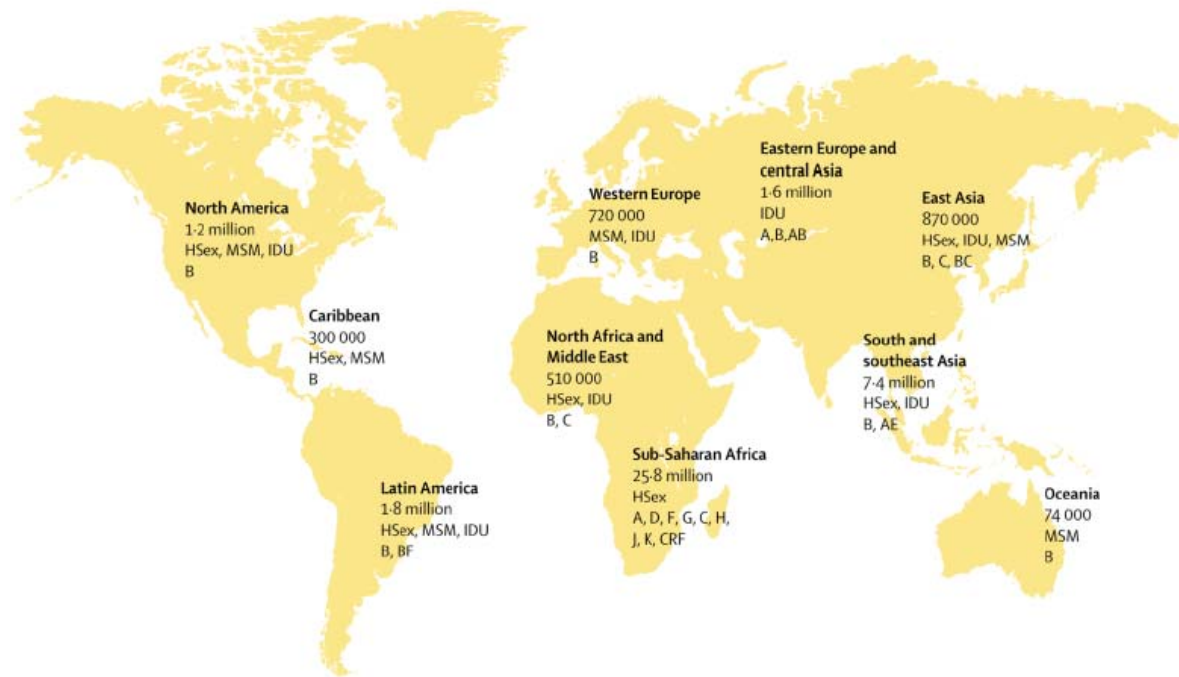
Dans notre étude, les patientes VIH+ ont significativement plus d'antécédents de conisation (6,8% vs 1,6%,  $p < 0,001$ ), ce qui est explicable par l'histoire naturelle de l'infection human papilloma virus chez une patiente VIH+ [97], d'interruption volontaire de grossesse (48,6% vs 31,4%,  $p < 0,001$ ), ce qui peut être corrélé dans la littérature à un mauvais suivi du VIH [98] et de césarienne (33,2% vs 18,6%,  $p < 0,001$ ) en raison des recommandations pour prévenir la transmission materno-fœtale [99].

Lors d'un accouchement voie basse, le taux d'épisiotomie est significativement plus bas dans le groupe VIH+ que dans le groupe VIH- : 15,0% vs 32,8%,  $p < 0,0001$ , sans augmentation du taux de lésions périnéales. Ces données sont aussi retrouvées par Azria et al. qui relie ces taux à un excès d'épisiotomie dans les populations VIH- [100]. La pratique de l'épisiotomie n'est réalisée chez les patientes VIH+ qu'en cas d'extrême nécessité pour limiter le risque de transmission materno-fœtale du VIH

## **6. Conclusion**

Dans notre étude, la prévalence des complications vasculo-placentaires n'est pas plus importante chez les femmes infectées par le VIH que chez celles qui ne le sont pas. Le VIH semble tout de même avoir un impact sur la grossesse, puisqu'un taux bas de CD4 ( $<300/\text{mm}^3$ ) et une charge virale indétectable ( $<50$  copies/ml) en début de grossesse tendent à être associés à une augmentation du risque de prééclampsie. Ces données sont confortées par l'analyse de la physiopathologie du VIH sur l'immunité et le système vasculaire. En revanche, le traitement antirétroviral n'est pas associé aux complications vasculo-placentaires. En analyse secondaire, les patientes VIH+ traitées ont un risque significativement supérieur d'accouchement prématuré et d'hypotrophie. Ces données, qui rejoignent celles de la littérature, devront faire l'objet d'une analyse ultérieure dans une étude dédiée.

## 7. Annexes



### Annexe i : Répartition mondiale de l'infection par le VIH, mode de transmission et sous-type VIH (Simon et al. [1])

HSex=hétérosexuelle. MSM=homosexuelle masculine. IDU=Injection de drogues intraveineuses.

Il s'agit d'une banque de données constituée en 1994 dont les informations proviennent de dossiers obstétricaux anonymisés issus de maternités volontaires, publiques ou privées, de toutes les régions de France métropolitaine ou des DOM-TOM, faisant parvenir, chaque année, au minimum un mois de leurs données (209 maternités ont participé à ce réseau depuis sa création). Afin d'exploiter des données récentes, seules celles de 1999 à 2005 ont été retenues pour le calcul.

Les critères d'inclusion sont : enfants dont l'âge gestationnel est compris entre 24 et 42SA et grossesses uniques et multiples. Les critères d'exclusion sont : enfants porteurs d'une malformation congénitale, enfants mort-nés, enfants dont le sexe est non déterminé ou non renseigné.

Le calcul porte au final sur 203 062 dossiers pour le poids, 172 016 pour la taille et 168 100 pour le périmètre crânien.

Le poids moyen et son écart-type sont calculés pour chaque âge gestationnel (en semaines d'aménorrhées (SA)) chez les garçons et chez les filles. La normalité est vérifiée pour chaque sous-échantillon. Pour modéliser le poids moyen et son écart type, une régression polynomiale et pondérée est effectuée pour ces deux mesures. Le Z score est calculé à partir de ces modèles.

Soit PO le poids observé, PP le poids prédit et ETP l'écart type prédit :

- $Z \text{ score} = (PO - PP) / ETP$ .
- $\text{centile} = (F(Z \text{ score}) * 100)$  où F est la fonction de répartition d'une loi N (0,1).

La méthodologie est la même pour la taille et le périmètre crânien à la naissance.

## **Annexe ii : Constitution de la base de données Audipog© ([www.audipog.net/](http://www.audipog.net/))**

## 8. Bibliographie

1. Simon, V., D.D. Ho, and Q. Abdool Karim, *HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment*. Lancet, 2006. **368**(9534): p. 489-504.
2. Kilmarx, P.H., *Global epidemiology of HIV*. Curr Opin HIV AIDS, 2009. **4**(4): p. 240-6.
3. Gray, G.E. and J.A. McIntyre, *HIV and pregnancy*. BMJ, 2007. **334**(7600): p. 950-3.
4. De Cock, K.M., H.W. Jaffe, and J.W. Curran, *The evolving epidemiology of HIV/AIDS*. AIDS, 2012. **26**(10): p. 1205-13.
5. Jitratkosol, M.H., et al., *Blood mitochondrial DNA mutations in HIV-infected women and their infants exposed to HAART during pregnancy*. AIDS, 2012. **26**(6): p. 675-83.
6. Taha, T.E., et al., *The effect of human immunodeficiency virus infection on birthweight, and infant and child mortality in urban Malawi*. Int J Epidemiol, 1995. **24**(5): p. 1022-9.
7. Tubiana, R., et al., *Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1)*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(4): p. 585-96.
8. Cooper, E.R., et al., *Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. **29**(5): p. 484-94.
9. Volmink, J., et al., *Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD003510.
10. Yeni, *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*. Recommandations du groupe d'experts : Ministère de la Santé et des Solidarités : Paris, 2008.
11. Sturt, A.S., E.K. Dokubo, and T.T. Sint, *Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women*. Cochrane Database Syst Rev, 2010. **3**: p. CD008440.
12. Townsend, C.L., et al., *Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-1-infected women in the United Kingdom and Ireland, 1990 to 2003*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. **42**(1): p. 91-4.
13. Fujinaga, M., M. Schulte, and M. Holodniy, *Assessment of developmental toxicity of antiretroviral drugs using a rat whole embryo culture system*. Teratology, 2000. **62**(2): p. 108-14.
14. Joao, E.C., et al., *Maternal antiretroviral use during pregnancy and infant congenital anomalies: the NISDI perinatal study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. **53**(2): p. 176-85.
15. Townsend, C.L., et al., *Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2007*. AIDS, 2009. **23**(4): p. 519-24.
16. Rudin, C., et al., *Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data*. HIV Med, 2011. **12**(4): p. 228-35.
17. Townsend, C., et al., *Antiretroviral therapy and preterm delivery-a pooled analysis of data from the United States and Europe*. BJOG, 2010. **117**(11): p. 1399-410.

18. Redman, C.W., G.P. Sacks, and I.L. Sargent, *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(2 Pt 1): p. 499-506.
19. Briand, N., et al., *No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation*. AIDS, 2009. **23**(10): p. 1235-43.
20. Patel, K., et al., *Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy*. J Infect Dis, 2010. **201**(7): p. 1035-44.
21. Haeri, S., et al., *Obstetric and newborn infant outcomes in human immunodeficiency virus-infected women who receive highly active antiretroviral therapy*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(3): p. 315 e1-5.
22. Mawson, A.R., *Effects of antiretroviral therapy on occurrence of pre-eclampsia*. Lancet, 2003. **361**(9354): p. 347-8.
23. Ivanovic, J., et al., *Transplacental transfer of antiretroviral drugs and newborn birth weight in HIV-infected pregnant women*. Curr HIV Res, 2009. **7**(6): p. 620-5.
24. Machado, E.S., et al., *Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception*. Sex Transm Infect, 2009. **85**(2): p. 82-7.
25. Cotter, A.M., et al., *Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth?* J Infect Dis, 2006. **193**(9): p. 1195-201.
26. Kowalska, A., et al., *Effect of antiretroviral therapy on pregnancy outcome in HIV-1 positive women*. Med Wieku Rozwoj, 2003. **7**(4 Pt 1): p. 459-68.
27. Wimalasundera, R.C., et al., *Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution*. Lancet, 2002. **360**(9340): p. 1152-4.
28. Suy, A., et al., *Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy*. AIDS, 2006. **20**(1): p. 59-66.
29. Mattar, R., et al., *Preeclampsia and HIV infection*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. **117**(2): p. 240-1.
30. Boer, K., et al., *The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery*. BJOG, 2007. **114**(2): p. 148-55.
31. *From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults*. JAMA, 1993. **269**(6): p. 729-30.
32. Hall, D.R., *Is pre-eclampsia less common in patients with HIV/AIDS?* J Reprod Immunol, 2007. **76**(1-2): p. 75-7.
33. Patil, S., et al., *Impact of maternal human immunodeficiency virus infection on pregnancy and birth outcomes in Pune, India*. AIDS Care, 2011. **23**(12): p. 1562-9.
34. Kourtis, A.P., et al., *Hospitalizations of pregnant HIV-infected women in the USA prior to and during the era of HAART, 1994-2003*. AIDS, 2006. **20**(14): p. 1823-31.
35. Frank, K.A., E.J. Buchmann, and R.C. Schackis, *Does human immunodeficiency virus infection protect against preeclampsia-eclampsia?* Obstet Gynecol, 2004. **104**(2): p. 238-42.
36. de Groot, M.R., et al., *HIV infection in critically ill obstetrical patients*. Int J Gynaecol Obstet, 2003. **81**(1): p. 9-16.

37. Boyajian, T., P.S. Shah, and K.E. Murphy, *Risk of preeclampsia in HIV-positive pregnant women receiving HAART: a matched cohort study*. J Obstet Gynaecol Can, 2012. **34**(2): p. 136-41.
38. Bodkin, C., H. Klopper, and G. Langley, *A comparison of HIV positive and negative pregnant women at a public sector hospital in South Africa*. J Clin Nurs, 2006. **15**(6): p. 735-41.
39. Need, J.A., *Pre-eclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies*. Br Med J, 1975. **1**(5957): p. 548-9.
40. Robillard, P.Y., et al., *Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception*. Lancet, 1994. **344**(8928): p. 973-5.
41. Robertson, S.A., J.J. Bromfield, and K.P. Tremellen, *Seminal 'priming' for protection from pre-eclampsia-a unifying hypothesis*. J Reprod Immunol, 2003. **59**(2): p. 253-65.
42. Dekker, G.A., P.Y. Robillard, and T.C. Hulsey, *Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies*. Obstet Gynecol Surv, 1998. **53**(6): p. 377-82.
43. Sargent, I.L., A.M. Borzychowski, and C.W. Redman, *Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview*. Reprod Biomed Online, 2007. **14 Spec No 1**: p. 111-7.
44. Somers, D.A., et al., *Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset*. Immunology, 2004. **112**(1): p. 38-43.
45. Prins, J.R., et al., *Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells in maternal blood*. Hypertens Pregnancy, 2009. **28**(3): p. 300-11.
46. Sasaki, Y., et al., *Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+) CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia*. Clin Exp Immunol, 2007. **149**(1): p. 139-45.
47. Kaplan, R.C., et al., *Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men*. AIDS, 2008. **22**(13): p. 1615-24.
48. Baker, J.V., et al., *Untreated HIV infection and large and small artery elasticity*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **52**(1): p. 25-31.
49. Savvidou, M.D., et al., *First trimester maternal uterine artery Doppler examination in HIV-positive women*. HIV Med, 2011. **12**(10): p. 632-6.
50. Schecter, A.D., et al., *HIV envelope gp120 activates human arterial smooth muscle cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(18): p. 10142-7.
51. Chi, D., et al., *The effects of HIV infection on endothelial function*. Endothelium, 2000. **7**(4): p. 223-42.
52. Wolf, K., et al., *Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1*. J Infect Dis, 2002. **185**(4): p. 456-62.
53. Paton, P., et al., *Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection*. Res Virol, 1993. **144**(3): p. 225-31.
54. Schillaci, G., et al., *Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection*. Hypertension, 2008. **52**(2): p. 308-13.
55. Bonnet, D., et al., *Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children*. AIDS, 2004. **18**(7): p. 1037-41.
56. Akolekar, R., et al., *Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks*. Prenat Diagn, 2011. **31**(1): p. 66-74.



57. Rocchi, M., et al., *Regional mapping of RBP4 to 10q23----q24 and RBP1 to 3q21----q22 in man*. Somat Cell Mol Genet, 1989. **15**(2): p. 185-90.
58. Beetham, R., et al., *Urinary excretion of albumin and retinol-binding protein during normal pregnancy*. J Clin Pathol, 1988. **41**(10): p. 1089-92.
59. Chan, T.F., et al., *Increased serum retinol-binding protein 4 concentrations in women with gestational diabetes mellitus*. Reprod Sci, 2007. **14**(2): p. 169-74.
60. Gero, G., et al., *Increased urinary excretion of retinol-binding protein during normal pregnancies*. Clin Chem, 1986. **32**(5): p. 916-7.
61. Giacoia, G.P., *Concentration of serum prealbumin and retinol-binding proteins during pregnancy*. South Med J, 1984. **77**(10): p. 1261-3.
62. Vaisbuch, E., et al., *Retinol binding protein 4--a novel association with early-onset preeclampsia*. J Perinat Med, 2010. **38**(2): p. 129-39.
63. Stepan, H., et al., *Preliminary report: Serum levels of retinol-binding protein 4 in preeclampsia*. Metabolism, 2009. **58**(3): p. 275-7.
64. Atkinson, K.R., et al., *An altered pattern of circulating apolipoprotein E3 isoforms is implicated in preeclampsia*. J Lipid Res, 2009. **50**(1): p. 71-80.
65. Masuyama, H., S. Inoue, and Y. Hiramatsu, *Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in preeclampsia*. Endocr J, 2011. **58**(1): p. 47-53.
66. Seol, H.J., J.W. Kim, and H.J. Kim, *Retinol-binding protein-4 is decreased in patients with preeclampsia in comparison with normal pregnant women*. J Perinat Med, 2011. **39**(3): p. 287-9.
67. Kolusari, A., et al., *Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia*. J Int Med Res, 2008. **36**(6): p. 1335-41.
68. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *Oxidative stress*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011. **25**(3): p. 287-99.
69. Rumiris, D., et al., *Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status*. Hypertens Pregnancy, 2006. **25**(3): p. 241-53.
70. Caniggia, I., et al., *Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia*. Placenta, 2000. **21 Suppl A**: p. S25-30.
71. Kawai, K., et al., *Sex differences in the effects of maternal vitamin supplements on mortality and morbidity among children born to HIV-infected women in Tanzania*. Br J Nutr, 2010. **103**(12): p. 1784-91.
72. Kongnyuy, E.J., C.S. Wiysonge, and M.S. Shey, *A systematic review of randomized controlled trials of prenatal and postnatal vitamin A supplementation of HIV-infected women*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. **104**(1): p. 5-8.
73. Mehta, S. and W. Fawzi, *Effects of vitamins, including vitamin A, on HIV/AIDS patients*. Vitam Horm, 2007. **75**: p. 355-83.
74. Chappuy, H., et al., *Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus-infected pregnant women*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. **48**(11): p. 4332-6.
75. Pinti, M., P. Salomoni, and A. Cossarizza, *Anti-HIV drugs and the mitochondria*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1757**(5-6): p. 700-7.
76. Joseph, O., O. Biodun, and E. Michael, *Pregnancy outcome among HIV positive women receiving antenatal HAART versus untreated maternal HIV infection*. J Coll Physicians Surg Pak, 2011. **21**(6): p. 356-9.

77. Areechokchai, D., et al., *Pregnancy outcomes among HIV-infected women undergoing antiretroviral therapy*. Open AIDS J, 2009. **3**: p. 8-13.
78. Floridia, M., et al., *Factors influencing gestational age-adjusted birthweight in a national series of 600 newborns from mothers with HIV*. HIV Clin Trials, 2008. **9**(5): p. 287-97.
79. Iqbal, S., et al., *Protease inhibitor therapy and fetal growth potential in HIV-positive women*. Am J Perinatol, 2008. **25**(6): p. 335-9.
80. Tuomala, R.E., et al., *Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome*. N Engl J Med, 2002. **346**(24): p. 1863-70.
81. Iroha, E.O., et al., *Maternal HIV infection and intrauterine growth: a prospective study in Lagos, Nigeria*. West Afr J Med, 2007. **26**(2): p. 121-5.
82. Kalanda, B.F., et al., *Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. **90**(2): p. F161-5.
83. Bulterys, M., et al., *Maternal human immunodeficiency virus 1 infection and intrauterine growth: a prospective cohort study in Butare, Rwanda*. Pediatr Infect Dis J, 1994. **13**(2): p. 94-100.
84. Castetbon, K., et al., *Low birthweight in infants born to African HIV-infected women: relationship with maternal body weight during pregnancy: Pregnancy and HIV Study Group (EGE)*. J Trop Pediatr, 1999. **45**(3): p. 152-7.
85. Maas, U., et al., *[Prenatal development and postnatal morbidity of newborn infants of HIV positive mothers]*. Monatsschr Kinderheilkd, 1990. **138**(12): p. 799-802.
86. Johnstone, F.D., et al., *Does infection with HIV affect the outcome of pregnancy?* Br Med J (Clin Res Ed), 1988. **296**(6620): p. 467.
87. Iqbal, S.N., et al., *Predictors of fetal growth in maternal HIV disease*. Am J Perinatol, 2010. **27**(7): p. 517-23.
88. Cailhol, J., et al., *Association of low CD4 cell count and intrauterine growth retardation in Thailand*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **50**(4): p. 409-13.
89. Schulte, J., et al., *Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004*. Pediatrics, 2007. **119**(4): p. e900-6.
90. Spinillo, A., et al., *The effect of fetal infection with human immunodeficiency virus type 1 on birthweight and length of gestation. SIGO Study Group of HIV Infection in Pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1994. **57**(1): p. 13-7.
91. Johnstone, F.D., G.M. Raab, and B.A. Hamilton, *The effect of human immunodeficiency virus infection and drug use on birth characteristics*. Obstet Gynecol, 1996. **88**(3): p. 321-6.
92. Lambert, J.S., et al., *Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team*. AIDS, 2000. **14**(10): p. 1389-99.
93. Verhoeff, F.H., et al., *An analysis of intra-uterine growth retardation in rural Malawi*. Eur J Clin Nutr, 2001. **55**(8): p. 682-9.
94. Blondel, B., et al., *[Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2012. **41**(2): p. 151-66.

95. Powis, K.M., et al., *Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy.* J Infect Dis, 2011. **204**(4): p. 506-14.
96. Allen, J., et al., *Does the way maternity care is provided affect maternal and neonatal outcomes for young women? A review of the research literature.* Women Birth, 2012. **25**(2): p. 54-63.
97. Steben, M. and E. Duarte-Franco, *Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology.* Gynecol Oncol, 2007. **107**(2 Suppl 1): p. S2-5.
98. Florida, M., et al., *Voluntary pregnancy termination among women with HIV in the HAART era (2002-2008): a case series from a national study.* AIDS Care, 2010. **22**(1): p. 50-3.
99. Boer, K., et al., *Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe.* HIV Med, 2010. **11**(6): p. 368-78.
100. Azria, E., et al., *Term labor management and outcomes in treated HIV-infected women without contraindications to vaginal delivery and matched controls.* Int J Gynaecol Obstet, 2010. **111**(2): p. 161-4

**Introduction :** Les données de la littérature internationale laissent penser qu'il existe un lien entre l'infection VIH et les complications vasculo-placentaires pendant la grossesse. Les études actuelles sur le sujet sont discordantes.

**Objectif :** Le but de l'étude est d'évaluer l'incidence des complications vasculo-placentaires pendant la grossesse entre des patientes VIH+ et des patientes VIH-.

**Matériel et Méthode :** Il s'agit d'une étude cas-témoin monocentrique comparant les taux d'hypertension artérielle gravidique, de prééclampsie, d'éclampsie et de retard de croissance intra utérin vasculaire entre 280 patientes VIH+ et 560 patientes VIH- appariées selon l'âge, la parité et l'origine géographique.

**Résultats :** Le taux de complications vasculo-placentaires n'est pas statistiquement différent entre les patientes VIH+ et VIH- : 7,5% vs 9,8% respectivement ( $p=0,27$ ). Les patientes VIH+ ont une augmentation significative des taux de prématurité globale : 18,6% vs 8,0%,  $p<0,0001$  et une diminution significative des poids de naissance pour l'âge gestationnel : 41,6<sup>ème</sup> percentile vs 46,6<sup>ème</sup> percentile,  $p=0,02$ .

**Conclusion :** Cette étude ne permet pas d'observer de différence d'incidence de complication vasculo-placentaire entre des patientes VIH+ et VIH-. L'augmentation significative de la prématurité et des petits poids de naissance chez les patientes VIH+ est à explorer par des études complémentaires spécifiques.

---

**Title:** Placental vascular complications in HIV-infected pregnant women: a case-control study

---

**Background:** Data from international literature suggest a link between HIV infection and placental vascular complications during pregnancy. Current studies on the subject are conflicting.

**Objective:** The aim of the study was to evaluate the incidence of placental vascular complications during pregnancy among HIV+ and HIV- patients.

**Study Design:** It is a single-center case-control study comparing the rates of gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia and vascular intrauterine growth retardation from 280 HIV+ and 560 HIV- patients matched by age, parity and geographical origin.

Results: The rate of placental vascular complications was not statistically different between HIV+ and HIV- patients: 7.5% vs 9.8%, respectively ( $p = 0.27$ ). HIV+ patients have a significant increase in overall prematurity rate: 18.6% vs 8.0%,  $p < 0.0001$  and a significant decrease in birthweight for gestational age: 41.6th percentile vs 46.6th percentile,  $p = 0.02$ .

**Conclusion:** This study does not observe difference in the incidence of placental vascular complications between HIV + and HIV- patients. The significant increase in prematurity and low birth weight among HIV + patients has to be explored by further specific studies.

---

**Spécialité Doctorale :** Gynécologie-Obstétrique

---

**Mots clés :** grossesse, vih, complication, traitement antirétroviral, hypotrophie fœtale, prééclampsie

**Key words:** pregnancy, hiv, complication, antiretroviral therapy, low birthweight, preeclampsia

---