



**HAL**  
open science

**Étude descriptive de la prise en charge des femmes vivant avec le VIH et leurs enfants en Martinique entre 2010 et 2018, de la conception jusqu'à l'âge de 2 ans : évaluation des pratiques professionnelles**

Sarah Pallara-Sirven

► **To cite this version:**

Sarah Pallara-Sirven. Étude descriptive de la prise en charge des femmes vivant avec le VIH et leurs enfants en Martinique entre 2010 et 2018, de la conception jusqu'à l'âge de 2 ans : évaluation des pratiques professionnelles. Pédiatrie. 2020. dumas-03179731

**HAL Id: dumas-03179731**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03179731>**

Submitted on 24 Mar 2021

**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.

UNIVERSITE DES ANTILLES

2019/2020

FACULTE DE MEDECINE  
HYACINTHE BASTARAUD  
N° 2020ANTI0573

**ÉTUDE DESCRIPTIVE DE LA PRISE EN CHARGE DES  
FEMMES VIVANT AVEC LE VIH ET LEURS ENFANTS EN  
MARTINIQUE ENTRE 2010 ET 2018, DE LA CONCEPTION  
JUSQU'À L'ÂGE DE 2 ANS  
ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD  
des Antilles

Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le 07/09/2020

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**PALLARA-SIRVEN Sarah**

**Membres du jury**

Président : Monsieur le Professeur ELENGA Narcisse

Membres : Monsieur le Professeur CABIE André

Monsieur le Professeur CESAIRE Raymond

Monsieur le Docteur VOLUMENIE Jean-Luc †

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur HATCHUEL Yves



**Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY**  
**Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO**  
**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
<b>Pascal BLANCHET</b> _____	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
<b>André-Pierre UZEL</b> _____	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
<b>Pierre COUPPIE</b> _____	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
<b>Thierry DAVID</b> _____	<b>Ophtalmologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
<b>Suzy DUFLO</b> _____	<b>ORL – Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
<b>Eustase JANKY</b> _____	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
<b>François ROQUES</b> _____	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean ROUDIE</b> _____	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean-Louis ROUVILLAIN</b> _____	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
<b>André CABIE</b> _____	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
<b>Philippe CABRE</b> _____	<b>Neurologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61

<b>Raymond CESAIRE</b> _____	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
<b>Maryvonne DUEYMES-BODENES</b> _____	<b>Immunologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
<b>Annie LANNUZEL</b> _____	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
<b>Louis JEHEL</b> _____	<b>Psychiatrie Adulte</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
<b>Mathieu NACHER</b> _____	<b>Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
<b>Magalie DEMAR - PIERRE</b> _____	<b>Parasitologie et Infectiologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
<b>Vincent MOLINIE</b> _____	<b>Anatomie Cytologie Pathologique</b> CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
<b>Philippe KADHEL</b> _____	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
<b>Michel DEBANDT</b> _____	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
<b>Karim FARID</b> _____	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
<b>Mehdi MEJDOUBI</b> _____	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
<b>Rémi NEVIERE</b> _____	<b>Physiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Christian SAINTE-ROSE</b> _____	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Sébastien BREUREC</b> _____	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
<b>Félix DJOSSOU</b> _____	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
<b>Nicolas VENISSAC</b> _____	<b>Chirurgie thoracique et cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE

	Tel : 05 96 55 20 00
<b>Moustapha DRAMÉ</b> _____	<b>Épidémiologie, Économie de la Santé</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Christophe DELIGNY</b> _____	<b>Médecine Interne</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
<b>Narcisse ELENGA</b> _____	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
<b>Nadège CORDEL</b> _____	<b>Dermatologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Harold MERLE</b> _____	<b>Ophtalmologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Pierre-Marie ROGER</b> _____	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Maturin TABUE TEGUO</b> _____	<b>Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>CORDEL-WATTIER Nadège</b> _____	<b>Dermato-vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Professeur de Médecine Générale	
<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b> _____	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40
Professeur Associé de Médecine Générale	
<b>Franciane GANE-TROPLENT</b> _____	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37
Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
<b>Jocelyn INAMO</b> _____	<b>Cardiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
<b>Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE</b> _____	<b>Endocrinologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
<b>Marie-Laure LALANNE-MISTRIH</b> _____	<b>Nutrition</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
<b>Moana GELU-SIMEON</b> _____	<b>Gastroentérologie hépatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Véronique BACCINI</b> _____	<b>Hématologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

	Tel : 05 90 89 10 10
<b>Laurent BRUREAU</b> <hr/>	<b>Urologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Clarisse JOACHIM-CONTARET</b> <hr/>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Maître de Conférence des Université de Médecine Générale	
<b>Philippe CARRERE</b> <hr/>	<b>Médecine générale</b>
Maître de Conférence Associé de Médecine Générale	
<b>Franck MASSE</b> <hr/>	<b>Médecine générale</b>
<b>KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT</b> <b>Walé</b> <hr/>	<b>Médecine générale</b>

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury

#### A Monsieur le Professeur Narcisse ELENGA

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse tout au long de l'internat, cela a été un vrai plaisir de vous avoir eu comme coordonnateur ces dernières années.

#### A Monsieur le Professeur André CABIE

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de vous être rendu disponible pour m'aider et me fournir de quoi travailler ce projet.

#### A Monsieur le Professeur Raymond CESAIRE

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de mes sentiments respectueux.

#### A Monsieur le Docteur Jean-Luc VOLUMENIE

Votre départ a été un véritable choc pour tous et laisse l'ensemble du CHU meurtri. Nous garderons tous en souvenir votre excellent travail, votre sens de la pédagogie, votre grande disponibilité et votre gentillesse. Merci pour votre incroyable réactivité aux sollicitations et votre disponibilité. Merci également d'avoir été enthousiaste et aidant aux prémices de ce travail. Je suis si triste de ne pouvoir partager avec vous le plaisir de cette soutenance. Toutes mes pensées vont aujourd'hui à votre famille, vos amis et proches collègues dans la peine.

#### A Monsieur le Docteur Yves HATCHUEL

Un grand merci de m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse. Si elle a été plutôt difficile à initier, nous avons su trouver un rythme de travail efficace. Merci pour ces heures tardives de réflexion et pour votre soutien. Vous avez su canaliser mes bouffées de stress grimaçantes avec brio. Je porte un profond respect et une immense admiration à votre savoir, votre ténacité et votre force de travail mais aussi à votre grande humanité. Enfin, merci de me permettre d'apprendre à vos côtés au cours des deux années d'assistantat à venir, j'essaierai d'être chaque jour à la hauteur de la tâche qui m'est confiée.

### A toutes les personnes qui m'ont aidée à mener à bien ce travail

Un grand merci au Docteur Brigitte RIGOUX pour votre aide précieuse et votre incroyable gentillesse.

Merci à Madame Sylvie MERLE pour votre aide méthodologique et votre aide pour apprivoiser le logiciel de statistiques, vos conseils m'ont été très précieux.

Merci également au Professeur Moustapha DRAME.

Merci au Docteur Emmanuelle SYLVESTRE pour votre aide dès le début de ce travail, vos conseils et votre orientation méthodologique.

Merci au Docteur Sandrine PIERRE-FRANÇOIS pour tes coups de pouce et tes conseils bienveillants.

Merci à Madame Régine DUPIN DE MAJOURBERT pour nos échanges et votre gentillesse.

Un immense merci à Mesdames les secrétaires : Madame Béatrice GIRIER mille mercis pour votre temps, malgré une grande quantité de travail vous vous êtes toujours montrée aidante et agréable ce fût un plaisir d'avoir votre aide. Merci à Madame Jessica THOREL pour ton efficacité et tes sourires malgré le travail à profusion, merci à Madame Sandra BOLO et à

Madame Guylaine EXILIE. Vous m'avez aidée à mener à bien ce travail, policier, de recherche de dossiers !

### **A ma famille et mes amis**

A toi mon Mathieu, merci d'être entré dans ma vie, de m'aimer comme tu le fais chaque jour depuis.

Mon roc quand le travail s'est fait dur, de stages difficiles en passant par master et thèse...mon dieu du Excel, merci pour ton aide ! Notre mariage a fait de 2020 la plus belle année de ma vie. Merci d'être comme tu es, un vrai gentil (dans son sens le plus noble), un bosseur courageux et déterminé, un mari attentionné, merci de supporter mon énergie débordante et épuisante parfois (et mon tempérament électrique...) et merci pour ton humour au quotidien, qui me fait garder le sourire du soir au matin Je suis si fière et si heureuse de t'avoir comme mari. Je nous souhaite de toute notre vie rire ensemble et surmonter les épreuves avec le même courage.

A mes parents, Mamou et Babou, mes premiers fans et mes idoles. Je vous admire tellement pour tout ce que vous avez bâti, à deux, et pour tout ce que vous êtes. Mes modèles depuis toujours, de travail acharné et de persévérance, et surtout d'amour...dans lequel vous m'avez baignée à profusion. Vous m'avez inculqué des valeurs fortes et justes et un sens de l'humour certain, qui nous vaut ces séances de rires aux larmes à chacune de nos retrouvailles (et chaque challenge photos ou vidéo loufoques). Merci de m'avoir tout donné, je connais les sacrifices faits. J'espère un jour rendre mes enfants aussi heureux et fiers que je l'ai été avec vous.

A Mélissa, merci d'avoir été ma meilleure partenaire de jeux (et de torture), de m'avoir permis de tricher sur tes brillants devoirs maison de maths au lycée et surtout d'avoir continué de m'aimer malgré ça. Merci de m'avoir donné deux merveilleux neveux, je les aime aussi fort que s'ils étaient miens et je me réjouis de les voir grandir.

A ma nouvelle famille, les SIRVEN, merci de m'avoir accueillie avec autant d'amour.

A ma Sarah, ma chatoune, mon alter ego, ton intelligence, ta fougue, ton côté solaire et ton humanité si touchante font de toi un des êtres les plus chers de ma vie.

Ma BB, je suis si heureuse de t'avoir depuis tant d'années à mes côtés, ton humour décapant, ton sens de l'amitié et ta capacité à surmonter les obstacles me rendent si fière.

Piépié ex coloc d'amour et partenaire de danse indétrônable, merci pour ton amour depuis tant d'années, Naila, Wass merci pour ces années d'amitié.

A mes 3 meilleures coloc de tous les temps, mes Gwada girls, Karine, Mimi et Octavia et à nos virées endiablées à Saint-Martin. Sans vous l'internat Antilles Guyane n'aurait pas été le même, j'ai une chance folle de vous avoir.

A mes copines pédiatres parisiennes: Noémie (à nos séances intensives de révision nocturnes de master et le sport intensif), Camille, Marianne et Anne-So. Chaque retrouvaille est un pur bonheur. Aux copines de Master 2 aussi, Stuti et Flore, cette année ensemble était l'une des meilleures.

Les potes de fac avec qui on aura traversé le meilleur et le pire : Maxounet, Francky, Yann, Flo, Doudou, Clairon. Les années Embassy et ses pintes de bières me manquent.



A mes pédiatres préférés : A Lindsay, merci pour ton aide incroyable pour ce travail, merci de rendre le quotidien à l'hôpital si sympa, tu es une belle personne et un ami en or. Hanine mon rayon de soleil du quotidien, tu n'es qu'amour et douceur. Marion une collègue rêvée, drôle et adorable. Aurélie, Claudia, je me réjouis de travailler avec vous.

A Richard (et Julien), merci d'avoir pris soin de moi quand j'étais loin de ma moitié.

A tous les autres co-internes qui ont croisé mon chemin et m'ont apporté du bonheur : Julie, Martin, Léonor, Mumu, Ilaria, Martin, Meili, Salomé, Amélie, Sibylle...et plein d'autres.

Merci aux médecins qui m'ont appris la pédiatrie et donné l'envie de faire de ce métier mon quotidien : mon médecin de famille Dr Klein qui m'a donné l'envie d'être médecin dès mes premiers mots, puis tous les autres que je ne cite pas. Et un grand merci à Olivier FLECHELLES de m'avoir permis de m'ouvrir à d'autres horizons, merci pour ta bienveillance.

Merci également au Pr Marie-Lise GOUGEON de m'avoir accueillie à l'Institut Pasteur pour l'année recherche, de m'avoir donné sa confiance et son goût pour la science (et l'histoire du VIH). Merci à Béatrice, Valérie et Cartini pour cette année à vos côtés à cultiver macrophages et longues discussions. Elle aura été ma plus belle année professionnelle, j'y repense régulièrement avec nostalgie.

Merci également à tous mes petits patients, passés et à venir, de rendre ce job si passionnant.

## Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
RESUME.....	11
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1. Histoire du VIH .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2. Épidémiologie de l'infection par le VIH.....</b>	<b>13</b>
1.2.1. Le VIH dans le monde .....	13
1.2.2. Le VIH en France .....	16
<b>1.3. Transmission de la mère à l'enfant .....</b>	<b>19</b>
1.3.1. Voies de transmission mère-enfant .....	19
1.3.1.1. Transmission au cours de la grossesse.....	20
1.3.1.2. Transmission dans le per partum .....	20
1.3.1.3. Transmission au cours de l'allaitement .....	22
1.3.2. Traitements antirétroviraux et leur toxicité maternelle et fœtale.....	23
1.3.3. Prévention de la transmission mère-enfant .....	25
<b>1.4. Hypothèse de la recherche et objectifs de l'étude .....</b>	<b>25</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>26</b>
<b>3. RESULTATS .....</b>	<b>30</b>
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>43</b>
<b>5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>51</b>
ANNEXE 1 .....	54
ANNEXE 2 .....	61

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**ANRS** : Agence Nationale de Recherche sur le Sida (agence autonome de l'INSERM)

**ARCF** : Anomalie de Rythme Cardiaque Fœtal

**ARV** : AntiRétroviraux

**AZT** : AZidoThymidine

**CNS** : Conseil National du Sida et des hépatites virales

**CV** : Charge Virale

**DFA** : Départements Français d'Amérique

**EPF** : Enquête Périnatale Française

**FVVIH** : Femmes vivant avec le VIH

**IP** : Inhibiteurs de Protéase

**OMS** : Organisation Mondiale pour la Santé

**PCR** : Polymérase Chain Reaction

**PMI** : Protection Maternelle et Infantile

**PTME** : Prévention de la Transmission Mère-Enfant

**RCIU** : Retard de Croissance Intra-Utérin

**SA** : Semaines d'Aménorrhées

**TME** : Transmission Mère-Enfant

**UNICEF**: United Nations International Children's Emergency Fund

**VB** : Voie basse

**VIH-1** : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1

## RESUME

**Introduction :** Le VIH continue de représenter un problème majeur de santé public à l'échelle mondiale, la transmission verticale de la mère à l'enfant est la principale voie de contamination des enfants. La prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant est un domaine ayant beaucoup progressé au cours des 20 dernières années. L'hypothèse de la recherche était qu'il existerait des écarts aux recommandations nationales dans la prise en charge des couples mères porteuses du VIH et leurs enfants en Martinique. L'objectif principal était de décrire la fréquence des mères contrôlées sur le plan virologique au moment de l'accouchement et la comparer aux données nationales. Les objectifs secondaires étaient de décrire les traitements maternels et pédiatriques reçus en per-partum et déterminer s'ils étaient adaptés ainsi que de décrire le suivi clinico-biologique des enfants jusqu'à l'âge de 2ans.

**Matériels et méthodes :** Étude épidémiologique descriptive rétrospective, monocentrique, de cohorte sur l'amélioration de la qualité des soins. L'étude portait sur des femmes vivant avec le VIH suivies en Martinique, ayant accouché entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2010 et le 1<sup>er</sup> Janvier 2018.

**Principaux résultats :** Sur 88 couples mères-enfants éligibles, 64 ont été étudiés. Le contrôle virologique des mères était obtenu dans 73% des cas au moment de l'accouchement. Chez les femmes à haut risque de transmission du virus, 40% n'ont pas reçu de renforcement thérapeutique à l'accouchement. Sur le plan pédiatrique, 100% des enfants à haut risque ont reçu un renforcement thérapeutique adapté, 67% ont bénéficié d'un nombre de consultations de suivi conforme aux recommandations sur 2 ans, 92% ont eu 2 PCR ADN et/ou ARN après 1 mois de vie et 65% ont eu une sérologie VIH à l'âge 18-24 mois comme recommandé. La fréquence d'enfants perdus de vue au cours du suivi était de 33%.

**Conclusion :** Il s'agit de la première étude du genre sur la filière VIH mère-enfant en Martinique où les données maternelles et pédiatriques sur le long terme sont étudiées. Du côté maternel, le contrôle virologique à l'accouchement en dessous de la moyenne française, pourrait être amélioré en renforçant l'observance thérapeutique des mères. L'accès aux données virologiques des mères par les obstétriciens et les pédiatres serait également à envisager. Du côté pédiatrique, l'absence de suivi conforme dans le temps et le nombre important de perdus de vue soulève la problématique de l'absence de filière dédiée à leur suivi.

## 1. INTRODUCTION

### 1.1. Histoire du VIH

Les virus de l'immunodéficience humaine présentent une grande variabilité, ils sont de 2 types : VIH-1 et VIH-2. Le VIH-1 est divisé en quatre sous-groupes M pour Major, responsable de la pandémie mondiale que l'on connaît, N, O et P (ce dernier découvert en 2009). Le VIH-2 présente 9 sous-types (nommés de la lettre A à I), il est retrouvé essentiellement en Afrique de l'Ouest et Centrale.

Si les origines exactes du VIH et son mode d'expansion ont fait l'objet de très nombreuses recherches, la majorité des scientifiques se rejoignent depuis une dizaine d'années sur l'hypothèse que ce virus serait apparu en Afrique Centrale aux alentours des années 1930, près de 50 ans avant sa découverte par des scientifiques de l'Institut Pasteur en 1983. Contemporaine de l'époque coloniale Française en Afrique centrale, la naissance du virus chez l'homme aurait eu lieu entre 1890 et 1930, issu du virus simien (VIS : Virus de l'Immunodéficience Simienne). Porté par les singes d'Afrique, ce virus aurait probablement été transmis à l'homme par les rituels de chasse et de consommation de la viande de singe très fréquente à cette période [1]. La première preuve biologique de la présence du VIH a été trouvée dans un échantillon sanguin d'un patient du Kinshasa datant de 1959. Le virus s'est ensuite transmis d'homme à homme par la voie sexuelle, en cause, une modification des conduites sexuelles et le recours à la prostitution. Les campagnes de vaccination contre la poliomyélite réalisées à l'époque au sein des colonies à partir de vaccins cultivés sur les singes ont également probablement joué un rôle, mais cette hypothèse est de plus en plus discutée au vu des études plus poussées sur l'ordre chronologique des événements. De nombreuses études phylogénétiques confirment le début de l'expansion du VIH-1 de groupe M à cette période, mais ne permettent pas de déterminer le moment exact de son passage inter-espèce.

Des études ont permis de présumer que le virus s'est étendu au reste du monde en passant par la Caraïbe, plus précisément en Haïti, où le sous type-B du virus aurait vu le jour autour de 1966 (+- 1,4 an) [2]. La propagation s'est très certainement effectuée d'Haïti vers les États-Unis en démarrant par New-York entre 1969 et 1973, hypothèse plutôt consolidée par une étude menée récemment basée sur un séquençage génomique du virus circulant dans les années 1970 aux États-Unis [3]. La libération des conduites sexuelles notamment dans la population

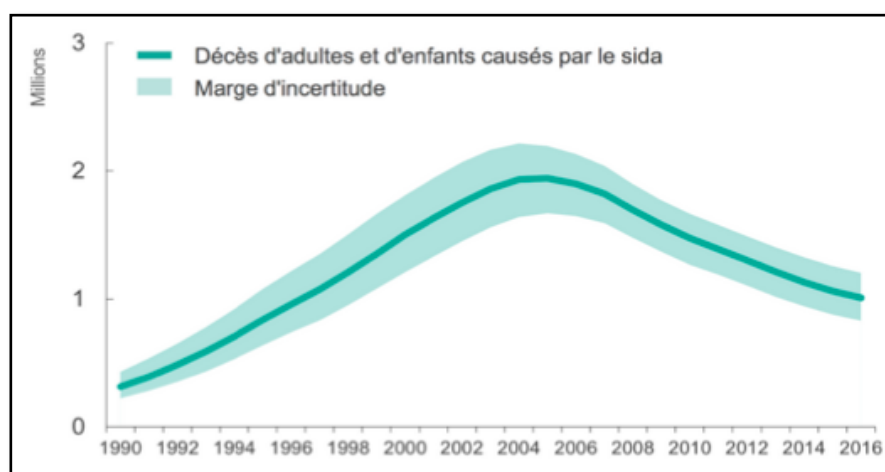
homosexuelle a engendré la très rapide expansion du virus dans les pays industrialisés vers l'Europe Occidentale, l'Australie, le Japon puis l'Afrique du Sud au cours des années 1970/1980. La propagation du virus en Haïti a possiblement joué un rôle de tremplin initial et les États-Unis ont rapidement permis une croissance encore plus exponentielle de la pandémie mondiale à cette période [4].

Ainsi à l'heure actuelle le VIH-1 du groupe M et de sous-type B reste le type dominant dans le monde depuis les années 80 en dehors de l'Afrique Sub-Saharienne où les sous-types « non-B » sont majoritaires.

## 1.2. Épidémiologie de l'infection par le VIH

### 1.2.1. Le VIH dans le monde

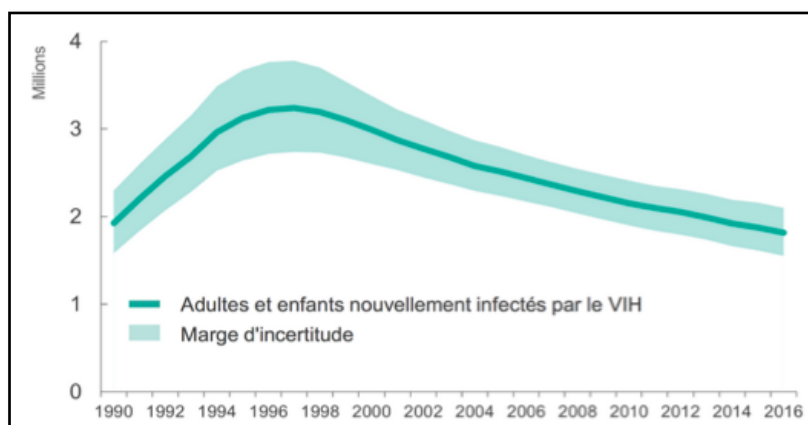
Le VIH continue de représenter un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale en population adulte et pédiatrique confondues, avec 36,5 millions de personnes porteuses du virus en 2016 dont 1,8 million de nouvelles infections et 1 million de décès. L'OMS estime qu'au cours de l'année 2016, environ 70% des personnes porteuses du VIH au niveau mondial connaissaient leur séropositivité. Soixante-dix-sept pour cent d'entre elles avaient accès aux traitements et 82% des personnes sous traitement avaient une charge virale indétectable, aidant à diminuer la mortalité individuelle et à prévenir la transmission du virus (**Figure 1**).



**Figure 1: Nombre de décès annuel, en million, lié au VIH chez les enfants et les adultes de 1990 à 2016**

*Diminution proche de 50% entre 2004 et 2016. Source : vih.org*

Si les traitements disponibles actuellement ont pu, entre 2000 et 2016, faire diminuer le nombre de nouvelles infections de 39% (**Figure 2**) et le nombre de décès liés au VIH de 47% (**Figure 1**) grâce à des programmes internationaux de lutte contre le VIH, l'accès aux traitements et l'amélioration de ces derniers pour en faciliter la prise régulière reste un des enjeux majeurs. Et ce d'autant plus en population pédiatrique car seuls 43% des enfants porteurs du VIH reçoivent actuellement un traitement contre 56% des adultes.



**Figure 2 : Nombre d'enfants et d'adultes nouvellement infectés au niveau mondial, en million, de 1990 à 2016**

*Diminution de 39% des nouveaux cas entre 2010 et 2016 (dont 56% chez les enfants). Source : vih.org*

Chez l'enfant, l'infection par le VIH entraîne 50% de décès avant la deuxième année de vie en l'absence de traitement. En 2013, 240 000 nouveaux cas d'infection dans le monde ont été rapportés dans cette population et 190 000 décès de causes liées au VIH (source UNICEF). Le principal défi chez l'enfant est la prévention de la transmission de la mère à l'enfant. Cela implique un diagnostic et un traitement précoce des femmes avant la grossesse ou en cours de grossesse et un traitement préventif du nouveau-né à la naissance. Le taux de couverture mondiale par traitement antirétroviral des femmes vivant avec le VIH enceintes et allaitantes est actuellement de 80% (source OMS). Le traitement antirétroviral maternel permet de réduire le risque de transmission mère-enfant à 0,2% s'il est initié avant la grossesse, 0,4% s'il est initié au premier trimestre de la grossesse, 0,9% au deuxième trimestre et 2,2% au troisième trimestre contre 25% en l'absence de traitement au cours de la période périnatale [5].

En cas de méconnaissance du statut séropositif de la mère ou de risque de transmission mère-enfant au cours de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement, il est impératif d'effectuer un diagnostic précoce de l'infection du nouveau-né pour assurer une prise en charge thérapeutique la plus rapide possible, ce qui améliore nettement le taux de survie des enfants.

Dans de nombreux pays, le dépistage précoce reste largement insuffisant. Ainsi, en 2012 dans 21 pays d'Afrique seuls 40% des enfants nés de mères porteuses du VIH ont été dépistés précocement dont moins de 10% dans 5 pays prioritaires (4% au Tchad, au Nigeria et au Malawi).

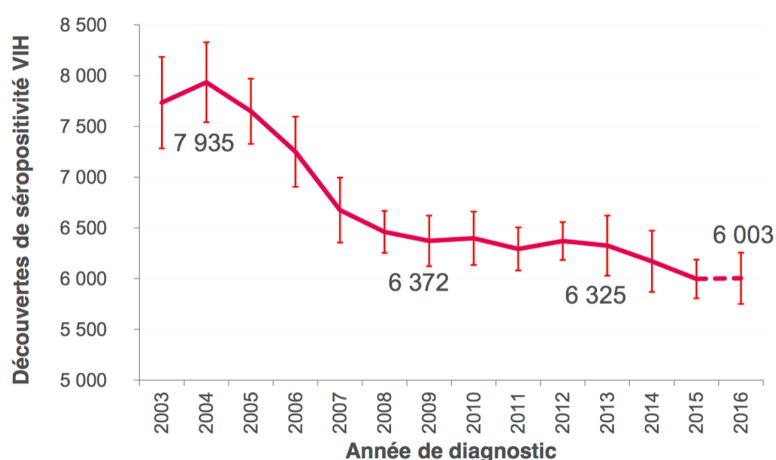
Sous thérapie antirétrovirale combinée, le taux de mortalité infantile est actuellement de 8% dans les pays en voie de développement contre 0,9% dans les pays développés. En cause dans cette différence majeure : une initiation plus tardive des traitements dans les pays en voie de développement, un suivi difficile avec de nombreux perdus de vue, ainsi que des comorbidités (malnutrition et pathologies infectieuses essentiellement).

Si l'on sait que les enfants exposés mais non infectés par le VIH ont une morbi-mortalité inférieure à celle des enfants infectés, grâce aux thérapies antirétrovirales, de nombreuses études récentes se sont penchées sur le devenir de ces enfants exposés au virus mais non infectés afin de les comparer aux enfants non exposés. Elles rapportent toutes une mortalité à 2 ans augmentée chez les enfants exposés mais non infectés, de 60 à 70% supérieure aux enfants non exposés au VIH et cela indifféremment qu'un traitement antirétroviral combiné ait été administré ou non chez les femmes enceintes [6]. Quant à la morbidité, une méta-analyse très récente fait état d'un taux d'infections néonatales et infantiles nettement supérieur chez les enfants exposés mais non infectés. Les infections telles que la diarrhée aiguë et les pneumopathies, augmentées respectivement de 20 et 30% à l'âge de 5 ans, sont d'autant plus importantes dans les pays à ressources limitées. Cette morbi-mortalité augmentée n'est encore pas clairement expliquée mais les raisons en sont certainement multifactorielles telles que : l'existence de co-infections méconnues, le niveau socio-économique plus faible des FVVIH, la mortalité des mères vivants avec le VIH et le facteur nutritionnel avec les carences d'apports. Des facteurs biologiques péjoratifs chez les nouveau-nés exposés au VIH pourraient expliquer ces différences comme la baisse de l'immunité humorale passive observée chez les enfants nés de FVVIH au cours de leurs deux premières années de vie ainsi qu'un mauvais transfert d'immunoglobulines maternelles de moindre qualité, les rendant plus vulnérables aux infections et justifiant le renforcement vaccinal de ces enfants [7] [8]. Les thérapies combinées et l'amélioration de la santé des FVVIH n'éliminent donc pas complètement ce phénomène de surmortalité chez les enfants exposés, lié en partie au virus en lui-même et à de nombreux facteurs biologiques et socio-économiques associés.



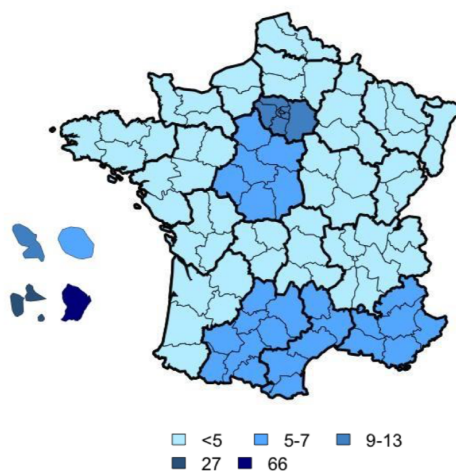
### 1.2.2. Le VIH en France

Les dernières données publiées en 2017 par Santé Publique France sur l'épidémiologie du VIH (Figure 3) font état d'environ 6000 découvertes de séropositivité au cours de l'année 2016. Même si ce chiffre est inférieur de 5% au nombre de découvertes de l'année 2013, il comprend 27% de découvertes tardives témoignant d'un besoin urgent de rendre les diagnostics plus précoces. Les découvertes sont qualifiées de précoces si le taux de CD4 est supérieur à  $500/\text{mm}^3$  au moment du diagnostic et de tardives si le taux de CD4 est inférieur à  $200/\text{mm}^3$ .



**Figure 3 : Nombre de découverte de séropositivité VIH en France de 2003 à 2016 (Source : Santé Publique France)**

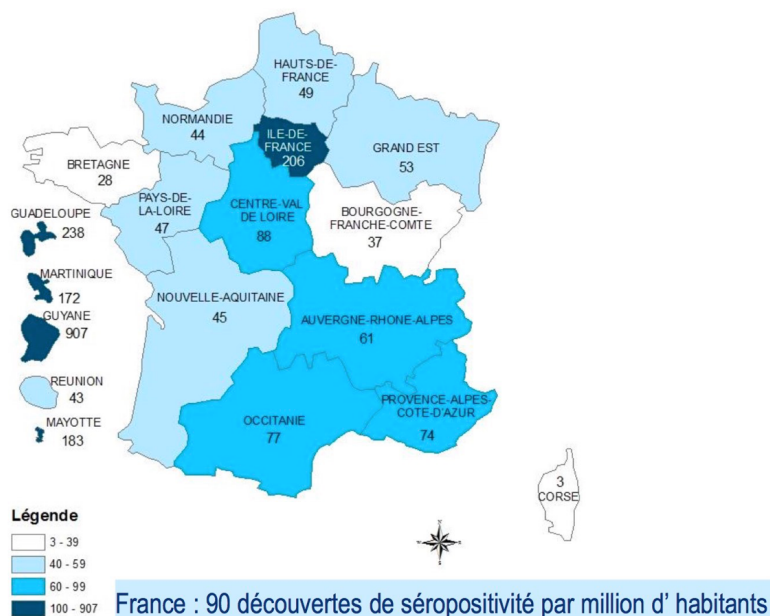
Les données actualisées en 2018 rapportent qu'environ 172 700 personnes vivent actuellement en France avec le VIH. Parmi elles, 86% connaissent leur statut, 76% sont sous traitement et 74% ont une charge virale contrôlée, chiffres dans l'ensemble comparables aux données à l'échelle mondiale. Le retard au diagnostic est responsable de ce que l'on appelle une « épidémie cachée » estimée à 24000 personnes ignorant leur statut sérologique positif au cours de l'année 2013 en France. Les principales régions touchées sont la Guyane avec un taux de 66 personnes pour 10000 habitants ignorant leur séropositivité et la Guadeloupe avec un taux de 27 pour 10000 habitants. La Martinique compte 13 personnes ignorant leur séropositivité pour 10000 habitants, suivie de l'île de France avec un taux de 9 pour 10000 habitants, comme le montre la figure 4.



**Figure 4 : Nombre de personnes infectées ignorant leur séropositivité pour 10000 habitants en France en 2016. Source ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-VIH Hépatites).**

*La Martinique est la 3<sup>ème</sup> région française, après la Guyane et la Guadeloupe, en fréquence de personnes ignorant leur séropositivité.*

A l'échelle régionale, les Départements Français d'Amérique (DFA) et l'île de France restent les territoires les plus touchés par l'infection en 2016, comme visualisable sur la carte de France en Figure 5.



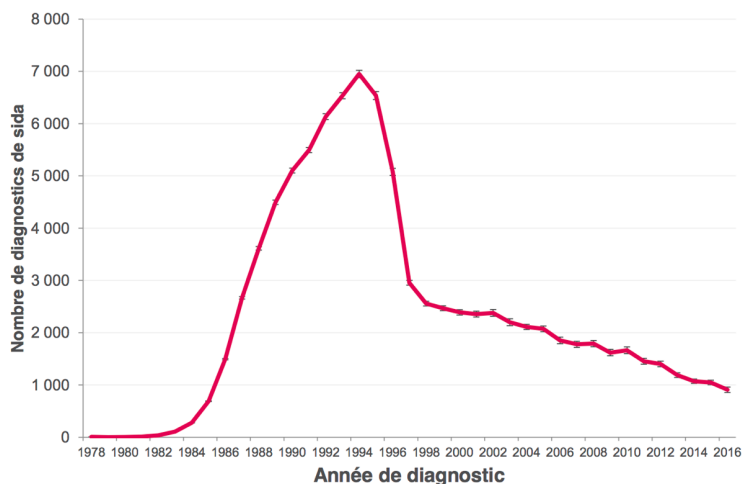
Source : Santé publique France, DO VIH au 30/06/2017 corrigées pour les délais, la sous déclaration et les valeurs manquantes

**Figure 5 : Taux de découvertes en 2016 dans les différentes régions de France métropolitaine et outre-mer par million d'habitants.**

*La Guyane, la Guadeloupe et l'île de France sont en tête des régions françaises en nombre de découvertes de séropositivité VIH en 2016, avec respectivement 907, 238 et 206 découvertes par million d'habitants, suivies de près par la Martinique avec 172 découvertes par million d'habitants. En comparaison à la moyenne nationale qui est de 90 découvertes par million d'habitants, la Guyane a une moyenne 10 fois supérieure et la Martinique 2 fois supérieure.*

Si la France possède tout de même un pourcentage satisfaisant de dépistages avec 5,6 millions de dépistages biologiques réalisés en 2017, ceux-ci sont majoritairement réalisés chez des personnes séronégatives. Les dépistages positifs restent malheureusement encore trop tardifs avec une moyenne de 3,3 ans entre l'infection et le diagnostic (27% de découvertes à un stade où le taux de CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>) et insuffisants en nombre chez les personnes les plus exposées au risque infectieux.

La France peut tout de même se réjouir d'un taux bas d'évènement SIDA, avec environ 900 cas diagnostiqués en 2016 contre environ 7000 cas à son apogée en 1994, résultat des multi-thérapies antirétrovirales. La majorité des patients diagnostiqués SIDA en 2016 (76%) n'avaient pas été diagnostiqués et n'avaient pas reçu de traitement antirétroviral à temps.



**Figure 6 : Nombre de diagnostics de SIDA de 1978 à 2016 en France (Source Santé Publique France)**

Les nouveaux objectifs lancés par l'organisation mondiale UNAIDS (United Nations AIDS ou ONU SIDA) ont une cible ambitieuse de « 90-90-90 » pour 2020 avec pour volonté que 90% des personnes porteuses du VIH connaissent leur statut, que 90% des personnes atteintes du VIH reçoivent un traitement antirétroviral et que 90% des personnes traitées aient une charge virale négative. Ces objectifs impliquent sur le plan de la prévention une amélioration de l'information et de l'accès aux moyens de prévention, incluant une diminution de la transmission mère-enfant.

En parallèle, malgré une amélioration de la prévention de la transmission mère-enfant, l'OMS et l'UNICEF prévoient qu'environ 1,9 million d'enfants auront besoin de traitement antirétroviral en 2020 dans le monde.

### 1.3. Transmission de la mère à l'enfant

#### 1.3.1. Voies de transmission mère-enfant

La transmission mère-enfant (TME) ou transmission verticale du virus du VIH de la mère porteuse du VIH à son enfant est définie par une transmission au cours de la grossesse, du travail, de l'accouchement ou de l'allaitement.

### 1.3.1.1. Transmission au cours de la grossesse

La grossesse a pour effet de diminuer la réponse immunitaire innée et acquise avec ou sans VIH. Chez les femmes enceintes vivant avec le VIH, en l'absence de traitement antirétroviral, se produit une diminution des lymphocytes T CD4, avec restauration de leur nombre dans le post-partum, augmentant ainsi le risque de transmission verticale du virus [9].

La transmission in utero, bien que son mécanisme précis soit mal établi, est permise par le passage du virus du VIH maternel de façon très précoce au fœtus dans les premières semaines de vie intra-utérine comme démontré il y a déjà plus de 20 ans dans certaines études [10]. La voie de passage du virus pourrait s'effectuer par les cellules placentaires telles que les trophoblastes exprimant des récepteurs CD4 à leurs surfaces rendant leur infection par le VIH possible in vitro [11]. Les recherches plus récemment menées sur les placentas de FVVIH font les mêmes constats sur la présence, au sein des cellules placentaires, de récepteurs spécifiques du virus du VIH ainsi que la présence de virus libre circulant dans le sang de cordon fœtal, et ce malgré un traitement maternel bien mené, aussi bien chez les enfants séropositifs que séronégatifs à 6 semaines de vie, prouvant la perméabilité de la barrière placentaire au virus. [12]. Ce phénomène de perméabilité au virus s'accroît de façon exponentielle au cours de la grossesse, expliquant que les transmissions anténatales ont lieu essentiellement au troisième trimestre de la grossesse.

Elles ne représentent par ailleurs qu'un tiers des transmissions verticales, la majorité ayant lieu pendant le travail et l'accouchement, où les facteurs de risque supplémentaires se multiplient, et au cours de l'allaitement.

### 1.3.1.2. Transmission dans le per partum

La cohorte française périnatale issue des données de l'EPF (Enquête Périnatale Française), listait déjà en 1996 la majorité des facteurs augmentant le risque de transmission materno-fœtale dans le peripartum que sont : la rupture prématurée des membranes et la naissance prématurée, une durée de rupture des membranes supérieure à 12h, l'hémorragie per partum ou encore les gestes invasifs (pH au scalp, manœuvres obstétricales, extraction instrumentale). Par ailleurs étaient rapportés, l'absence d'impact de la durée du travail sur le risque de transmission et un effet positif de la césarienne programmée avant l'entrée en travail. [13].

Les données récentes de la littérature concernant la durée de rupture des membranes, démontrent que, depuis l'ère des thérapies antirétrovirales combinées, le risque de TME à terme et chez les femmes contrôlées sur le plan virologique ( $CV < 50$  copies/ml) n'est pas augmenté, quelle que soit la durée de la rupture [14]. Le risque de transmission virale au cours d'une rupture prolongée des membranes ne serait à considérer comme majoré qu'en cas de prématurité ou de charge virale maternelle non contrôlée. Les dernières recommandations françaises considèrent la durée de rupture des membranes comme un facteur de risque devant faire discuter la prise en charge du couple mère-enfant au cas par cas.

Les complications obstétricales reconnues comme des facteurs de risque de transmission sont la chorioamniotite, l'hémorragie antépartum et l'accouchement prématuré.

Le facteur majeur augmentant le risque de transmission verticale du virus est la charge virale maternelle au cours de la grossesse et particulièrement en fin de grossesse, d'où la nette diminution des transmissions depuis l'utilisation des thérapies antirétrovirales per partum. [15] L'enjeu dominant pour la prévention de la transmission à l'enfant est donc d'obtenir un contrôle virologique optimal des mères avant l'accouchement. C'est ce contrôle qui a d'ailleurs permis de diminuer le taux de césariennes effectuées au cours des 10 dernières années, permettant un accouchement par voie basse des mères présentant une faible charge virale ( $CV < 400$  copies/ml) au moment de l'accouchement, voyant ainsi des taux de transmission identiques par césarienne programmée et par voie basse des mères bien contrôlées sur le plan virologique [16]. La séroconversion au cours de la grossesse ou de l'allaitement est à haut risque de transmission verticale en raison de la charge virale importante qu'elle entraîne, pouvant rester méconnue en l'absence de sérologies répétées au cours du suivi obstétrical. Une étude française rapporte ainsi une augmentation de la proportion des TME par séroconversions tardives, représentant 15% des transmissions en France entre 2000 et 2005 puis 55% entre 2006 et 2012 [17]. Il existe un enjeu majeur à réaliser des sérologies précoces au cours de la grossesse, et les répéter avant l'accouchement et pendant l'allaitement, chez les femmes dont le statut sérologique est inconnu ou négatif et présentant un risque élevé de contamination (partenaires multiples, partenaire porteur du VIH ou de statut sérologique inconnu).

Le statut immunitaire maternel joue également un rôle important. Depuis les années 1990, des études rapportent un risque de transmission viral augmenté lorsque le taux de lymphocytes T CD4 maternel est abaissé, avec une relation linéaire sous le seuil de 700 / $\mu$ L [18].

La chorioamniotite, infection des membranes placentaires et du liquide amniotique, est rapportée comme un peu plus fréquente chez les FVVIH bien qu'en diminution depuis l'arrivée des thérapies combinées antirétrovirales rejoignant ainsi la fréquence de la population générale [19]. Elle est un facteur augmentant le risque de transmission materno-fœtale du virus et induit également d'autres complications de la grossesse telles que la prématurité et le sepsis néonatal.

Si les complications obstétricales telles que la prématurité ou le faible poids de naissance sont des facteurs de risque de transmission du virus à l'enfant, depuis plusieurs années le VIH en lui-même est suspecté d'avoir pour effet d'augmenter leur incidence. Les taux de prématurité rapportés chez les FVVIH sont de 12 à 19% contre 7 à 12% en population générale. Les données de la littérature récente démontrent une augmentation de l'incidence de ces complications chez les FVVIH mais la controverse est grande quant aux mécanismes possibles. Certaines études expliquent l'augmentation de la fréquence de prématurité et de retard de croissance intra-utérin en partie à cause du phénomène d'activation immunitaire, présent chez toutes les FVVIH, même si celles-ci sont stables sous traitement antirétroviral [20]. Hypothèse renforcée par une étude très récente qui retrouve un taux augmenté de cytokines pro-inflammatoire à la fois chez les mères vivant avec le VIH et chez les mères d'enfants nés prématurément [21]. D'autres soulignent l'aspect plurifactoriel de ces complications, favorisées par des facteurs tels que le tabagisme actif des mères, les conditions socio-économiques défavorables, l'utilisation de drogues intraveineuses ou l'existence de co-infections virales plus fréquentes chez les mères séropositives [22].

#### 1.3.1.3. Transmission au cours de l'allaitement

Dans le peri et le post partum, la transmission via l'estomac des nourrissons a été beaucoup étudiée. Il y a quelques années déjà, une étude mettait en évidence la présence en abondance de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et leurs récepteurs CCRC5 au VIH-1 dans la muqueuse gastrique des nouveau-nés [23] en faisant une voie de passage préférentielle du virus, lors de l'accouchement par l'ingestion de sang et de glaire cervicale maternelle ou plus tard lors de l'allaitement. L'allaitement est la principale voie de transmission dans le post-partum. L'allaitement artificiel est la seule prévention totalement efficace contre la transmission post

natale du virus, elle est facilement applicable dans les pays développés et le seul moyen de prévention autorisé aujourd'hui en France. De nombreuses études menées récemment dans les pays en voie de développement décrivent, en l'absence de traitement maternel, un risque de transmission au cours de l'allaitement de 1,54% par mois d'allaitement si le taux maternel de CD4 est inférieur à 350 cellules/ $\mu$ l, ce qui équivaut à un risque cumulé de 14 à 20% au cours de 18 à 24 mois d'allaitement. Si le risque de transmission virale au cours de l'allaitement diminue avec un traitement maternel plus ou moins accompagné d'un traitement préventif du nourrisson, il n'est néanmoins jamais nul avec un risque de transmission estimé entre 0,9 et 2,9% sous trithérapie bien conduite chez la mère [24] et de 0,5% avec une trithérapie maternelle accompagnée d'un traitement préventif de l'enfant.

### 1.3.2. Traitements antirétroviraux et leur toxicité maternelle et fœtale

Les thérapies antirétrovirales sont essentielles au cours de la grossesse pour prévenir la transmission du virus de la mère à l'enfant, elles sont néanmoins suspectées d'avoir pour effet d'augmenter le risque de prématurité, de retard de croissance intra-utérin et de faible poids de naissance. Si certaines études menées au cours des 2 dernières années, [25][26], démontrent l'absence de lien entre les ARV pris au cours de la grossesse et les complications per partum, d'autres études [20] [22] et revues récentes de la littérature [27] démontrent une augmentation du risque de prématurité d'un facteur 1,5 chez les mères sous ARV et particulièrement celles sous inhibiteur de protéase. Une méta-analyse renforce cette dernière hypothèse concernant l'effet potentiel des ARV [28]. De nombreux biais empêchent de conclure à l'heure actuelle de façon formelle : l'initiation précoce de traitements antirétroviraux ou l'utilisation d'inhibiteurs de protéase seraient le reflet d'une maladie plus avancée, mais également d'un âge maternel plus avancé. Les facteurs socio-économiques péjoratifs (tabagisme, utilisation de drogues intraveineuses, faible poids maternel) sont prédominants chez les FVVIH et sont également des facteurs de risque indépendants de complications. Le VIH lui-même, en dehors de tout traitement antirétroviral, pourrait augmenter ce risque de complications obstétricales avec l'hypothèse d'une inflammation chronique causée par l'activation immunitaire liée à l'infection. Aussi, toutes ces études concluent à la nécessité de poursuivre les investigations à l'avenir pour améliorer la sécurité d'utilisation des ARV chez les femmes enceintes.



Chez les fœtus et les nouveau-nés, la question de la toxicité des ARV pris au cours de la grossesse par la mère est également largement étudiée dans la littérature depuis les années 2000. L'Efavirenz et son effet tératogène potentiel sur le fœtus a été très étudié. Il est désormais le seul ARV contre-indiqué au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse en France en raison d'un risque de malformation du système nerveux central (à type de dilatation ventriculaire avec anomalies de la substance blanche et agénésie partielle du corps calleux entre autres). Ce risque malformatif est très discuté dans la littérature internationale mais confirmé dans une grande étude française de l'EPF menée en 2014 incluant plus de 15000 naissances de 1994 à 2010 [29]. Cette étude et d'autres, démontrent également un risque significativement augmenté de cardiopathies congénitales chez les enfants dont les mères ont reçu de la Zidovudine au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse [30].

La toxicité hématologique de la zidovudine, à type d'anémie néonatale transitoire jusqu'à 1 à 6 mois de vie, justifie le suivi hématologique rapproché en post-natal. L'exposition in-utéro à la Zidovudine, en plus de l'exposition post-natale majore cette toxicité.

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont également connus pour leur toxicité sur la mitochondrie, par le biais d'altérations de la fonction polymérase de l'ADN aboutissant à une production d'ADN mitochondrial défectueux, par inhibition de la capacité à réparer correctement l'ADN mitochondrial des cellules en cas d'erreur de réplication ou altération de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'impact clinique sur le nouveau-né est variable selon le tissu affecté, il s'agit le plus souvent de toxicité neurologique (retard cognitif, convulsions), sur le plan biologique cette cytopathie se traduit le plus souvent par une ascension du taux sanguin de lactates en période néonatale [31].

Sur le plan neurologique, le Dolutégravir initié avant la grossesse est rapporté depuis 2018 comme à risque d'anomalie de fermeture du tube neural, il n'est ainsi plus conseillé d'initier une thérapie comprenant du Dolutégravir en cas de désir d'enfant ou de grossesse débutante [32].

S'ajoutent potentiellement à tous ceux-là, d'autres effets liés à l'activité des ARV sur le génome cellulaire encore peu maîtrisés avec un débat théorique non tranché sur le risque carcinogène à long terme.

### 1.3.3. Prévention de la transmission mère-enfant

La transmission verticale est la principale voie par laquelle les enfants sont infectés par le virus du VIH. Les taux de transmission de la mère à l'enfant étaient il y a 20 ans encore situés entre 15 et 45% en l'absence d'intervention dans les pays développés (15 à 30% au cours la grossesse et l'accouchement et 20 à 45% au cours de l'allaitement maternel). La prévention de la transmission mère-enfant (PTME) est l'une des plus grandes réussites en santé publique dans ce domaine depuis les 20 dernières années. En France métropolitaine, le taux de transmission est tombé à 0,3% sur la période 2010-2015 (source Inserm) grâce à la large diffusion des traitements antirétroviraux chez les femmes enceintes et les enfants exposés.

En 2017, 80% du nombre estimé à 1,1 million des femmes enceintes vivant avec le VIH dans le monde ont reçu un traitement ARV visant à prévenir la transmission de l'infection à leur enfant (source OMS 2017). Un nombre croissant de pays parviennent à des taux très bas de TME. Dans les pays à ressources limitées, notamment en Afrique Sub-Saharienne, cette transmission verticale reste toujours très élevée ce qui en fait une intervention prioritaire des programmes de lutte contre le VIH.

La PTME définit toutes les actions qui sont mises en place pour lutter contre la transmission verticale du virus du VIH, elle présente ainsi 5 champs d'action : le champ maternel (statut immunologique et traitements antirétroviraux), le champ virologique (contrôle de la charge virale), le champ obstétrical (complications obstétricales à risque), le champ foetal (prématurité), le champ du nourrisson et de l'enfant (état immunitaire, traitement ARV, allaitement, sécurité des traitements).

En France, elle est encadrée par les recommandations du groupe d'experts sous l'égide du CNS et de l'ANRS, elles sont régulièrement mises à jour avec les données récentes de la littérature. La dernière version est celle dirigée par le Pr Philippe Morlat, rédigée en 2015 et mise à jour en 2018. Ce sont ces recommandations auxquelles infectiologues, obstétriciens et pédiatres se réfèrent pour harmoniser la prise en charge des couples mères-enfants.

### 1.4. Hypothèse de la recherche et objectifs de l'étude

En France, les départements d'outre-mer sont les plus touchés par le VIH avec une moyenne de découvertes annuelles 2 fois supérieure à la France métropolitaine en Martinique et 10 fois

supérieure en Guyane. La prévention de la transmission de la mère à l'enfant est une part importante du travail de lutte contre le VIH dans la région.

L'hypothèse motivant la réalisation de cette évaluation des pratiques professionnelles est qu'il existerait des écarts aux recommandations nationales dans la prise en charge des couples mères-enfants en Martinique. Cette étude vise à comparer les pratiques locales « dans la vraie vie » aux recommandations nationales en vigueur sur la période, lors du suivi de grossesse, lors de l'accouchement et au cours du suivi pédiatrique jusqu'à l'âge de 2 ans. En objectivant les éventuels éléments défailants dans la prise en charge des couples mères vivant avec le VIH /enfants en Martinique, nous pourrions proposer des solutions concrètes à mettre en place pour améliorer les pratiques locales.

Le moyen le plus efficace de PTME actuellement étant l'obtention d'un contrôle virologique des femmes enceintes (défini par une charge virale inférieure à 50 copies/ml), l'objectif principal de l'étude est d'observer si la prise en charge des FVVIH en Martinique permet un contrôle virologique optimal en fin de grossesse.

## **2. MATERIEL ET METHODES**

Ce travail était une étude épidémiologique descriptive rétrospective, monocentrique, de cohorte sur l'amélioration de la qualité des soins.

L'étude portait sur les femmes suivies au CHU de Martinique (CHUM) conjointement en infectiologie et en gynécologie. L'inclusion des femmes et de leurs enfants concernait les accouchements survenus du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 1<sup>er</sup> Janvier 2018. Le recueil des données a été effectué du 15 janvier au 23 juin 2020.

Les critères d'inclusion étaient toutes les FVVIH ayant accouché au CHUM sur la période concernée. N'ont pas été incluses les mères ayant eu une interruption médicale ou volontaire de grossesse et les mères ayant été suivies en Martinique mais n'ayant pas accouché au CHUM. La sélection initiale des patientes a été effectuée à l'aide du logiciel NADIS, logiciel de suivi informatisé utilisé par les infectiologues du CHUM, regroupant de façon exhaustive les dossiers des patients suivis en infectiologie.

Nous nous sommes référés aux recommandations du groupe d'experts pour fixer nos critères de jugement, sur la base des rapports de 2008 à 2015 et ceux de 2015 à ce jour selon la période

concernée. Les principales recommandations concernées encadrant notre travail sont rapportées dans l'annexe 1.

Afin de répondre à l'objectif principal qui était de déterminer si le suivi des FVVIH en Martinique avait permis un contrôle virologique des mères en fin de grossesse, le critère de jugement était l'évaluation de la fréquence des mères vivant avec le VIH ayant eu une charge virale inférieure à 50 copies/ml en fin de grossesse c'est-à-dire à 34-36 SA ou un mois avant l'accouchement et de comparer cette fréquence aux données nationales.

Les objectifs secondaires et leurs critères d'évaluation sont décrits ci-dessous :

<b>Objectifs secondaires</b>	<b>Critères de jugement</b>
<b>Pour les mères dont le diagnostic de VIH a été fait au cours de la grossesse, le traitement ARV a-t-il été initié rapidement conformément aux recommandations ?</b>	Nombre de mères dont le traitement a été initié dans un délai de moins de 1 mois après le diagnostic
<b>Le renforcement thérapeutique des FVVIH à risque de TME (CV &gt; 50 copies/ml avant l'accouchement) a-t-il été conforme aux recommandations ?</b>	Nombre de mères dont la CV était > 50 copies/ml à 34-36SA ou 1 mois avant l'accouchement ayant reçu : - Zidovudine par voie IV si elles prenaient un traitement ARV antérieurement - Zidovudine par voie IV et Névirapine PO si elles n'avaient jamais reçu de traitement ARV
<b>Le traitement préventif de l'enfant en période néonatale était-il adapté au niveau de risque initial conformément aux recommandations ?</b>	Nombre d'enfants nés de FVVIH ayant reçu un traitement par : - Zidovudine PO dans les 12h après la naissance si CV maternelle < 400 copies/ml sans autre facteur de risque - Traitement préventif renforcé si CV > 400 copies/ml et/ou présence d'autres facteurs de risque

	- Durée de traitement conforme aux recommandations ?
<b>Le suivi pédiatrique a-t-il été conforme aux recommandations jusqu'à l'âge de 2 ans ?</b>	<p>Description du nombre d'enfants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ayant reçu au minimum 5 consultations de suivi clinique pédiatrique spécifique</li> <li>• Ayant eu une PCR ADN provirale à 1 mois de vie +/- 10 jours.</li> <li>• Ayant eu 2 bilans de confirmation d'infection ou de non-infection à distance du traitement ARV (1 mois après l'arrêt).</li> <li>• Ayant réalisé une sérologie VIH entre 18 mois et 2 ans</li> <li>• Ayant eu des bilans sanguins à la recherche de toxicité des ARV conformément aux recommandations</li> <li>• Ayant eu un renforcement vaccinal anti-pneumococcique conformément aux recommandations</li> <li>• Ayant fait l'objet d'une notification à l'EPF</li> </ul>

La charge virale maternelle ayant été prise en compte dans ce travail était celle réalisée à 34-36 SA ou la dernière CV disponible avant l'accouchement, qu'elle date de moins d'un mois conformément aux recommandations ou non.

Concernant la durée du traitement antirétroviral pédiatrique, ont été prises en compte les recommandations ayant changé à partir de 2015 passant d'une durée de traitement de 6 semaines pour les nouveau-nés à terme et 4 à 6 semaines pour les prématurés à une durée de 4 semaines, quel que soit le niveau de risque.

Concernant le suivi biologique relatif à l'exposition in utero aux ARV, les recommandations préconisent un suivi hématologique et biochimique à chaque consultation de suivi (J0-J3, M1, M3, M6, M12 et M24). Ce suivi biologique de toxicité a été considéré comme « conforme »

lorsqu'aucun élément ne manquait par rapport aux recommandations. Il a été considéré comme présentant une « déviation mineure » lorsqu'il manquait des éléments biologiques peu significatifs pour le suivi (Urée, créatinine, phosphore, calcium, lipase et CPK) et « déviation majeure » lorsqu'il manquait des éléments biologiques significatifs (Numération de formule sanguine, ionogramme sanguin avec les enzymes hépatiques). Plus de détails sur les recommandations en annexe 1.

Afin de comprendre les résultats obtenus, une analyse des pratiques locales a été réalisée. Ainsi pour la partie gynécologique et obstétricale nous avons observé : si la conduite à tenir obstétricale était bien établie en amont de l'accouchement lors des consultations et facilement accessible dans le dossier (pour un accès rapide à l'arrivée de la mère en salle de naissance) et si les données virologiques des mères étaient bien connues de l'obstétricien au moment de l'accouchement et traçables dans le dossier. Nous avons observé le nombre de césariennes pratiquées au motif de non-contrôle de la charge virale chez des femmes avec une charge virale inférieure à 400 copies/ml. Nous avons relevé également le nombre de femme ayant eu un traitement contre l'allaitement (celui-ci n'étant pas obligatoire mais conseillé selon le profil de la mère) et si la notion d'une information maternelle relative à la contre-indication à l'allaitement figurait dans le dossier des suites de couches.

Pour la partie pédiatrique : nous avons observé si les courriers de suivi d'infectiologie des mères étaient présents dans les dossiers de consultations pédiatriques pour savoir si le clinicien disposait de suffisamment d'informations relatives au VIH maternel.

Nous avons relevé la fréquence des événements cliniques survenus au cours des 2 ans de suivi de l'enfant, pouvant être liés éventuellement à une toxicité des ARV.

Nous avons également étudié s'il existait un lien entre le profil d'observance maternelle au cours de la grossesse et la qualité du suivi pédiatrique.

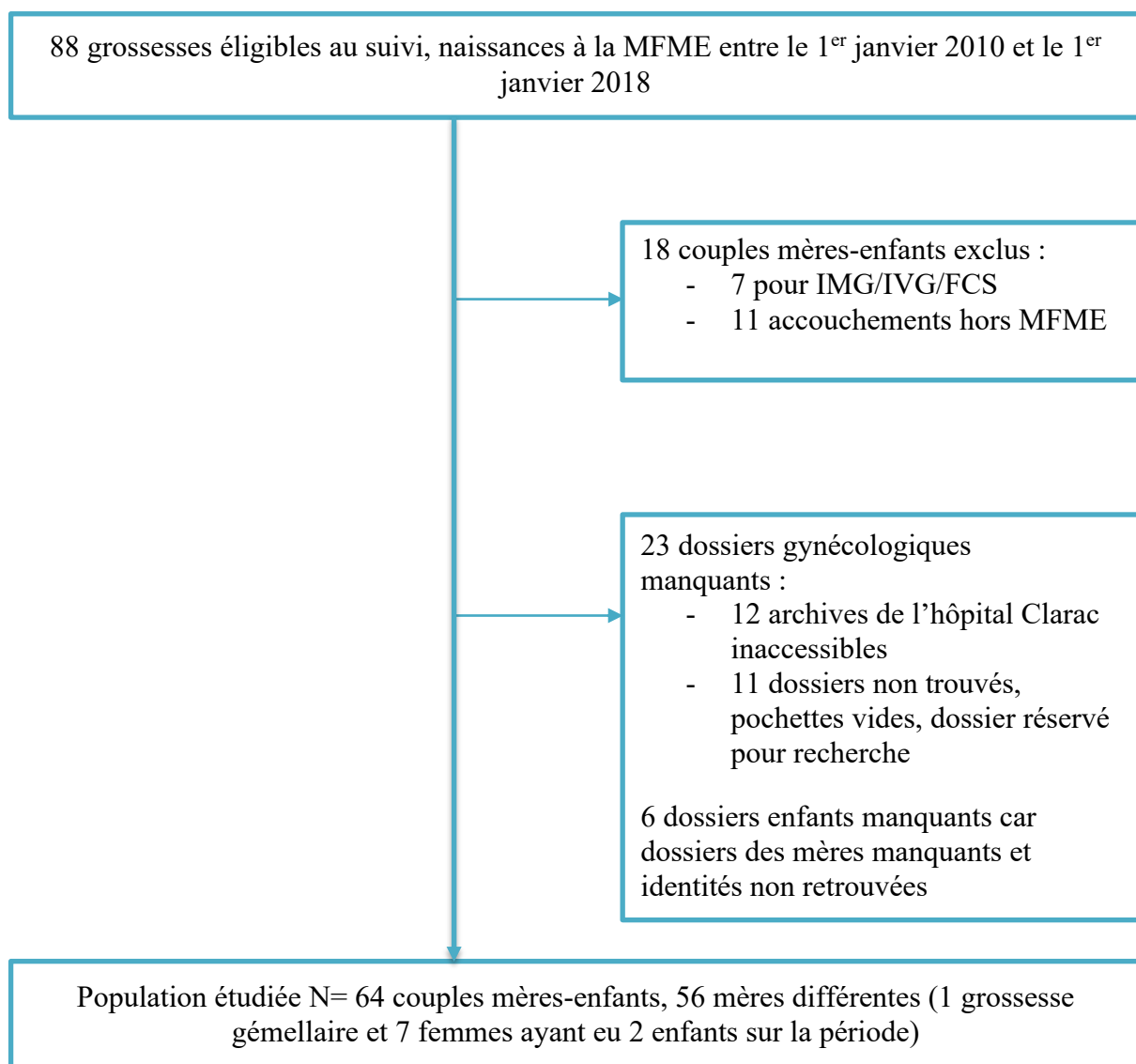
Les données concernant le suivi infectieux des FVVIH ont été collectées sur le logiciel NADIS et sur Cyberlab pour les résultats d'analyses biologiques, celles concernant le suivi gynécologique et l'accouchement ont été extraites des dossiers obstétricaux des mères et les informations pédiatriques ont été recueillies dans les dossiers et complétées avec les résultats de biologie sur Cyberlab lorsqu'ils étaient disponibles ainsi que sur le logiciel CORA recueil (logiciel de codage des actes médicaux). L'ensemble des données recueillies ont été anonymisées pour leur analyse.

Les données ont été recueillies sur les logiciels Microsoft Excel® version 16.36 et Epi Info version 7.2.3.1. L'analyse statistique a été réalisée sur Epi Info, comportant des analyses de fréquences, des tests de Chi 2 et de Fisher.

### 3. RESULTATS

#### *Population de l'étude*

Parmi toutes les FVVIH enceintes suivies au CHU de Fort de France, 88 accouchements ont eu lieu à la MFME entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2010 et le 1<sup>er</sup> Janvier 2018, la période d'inclusion de l'étude s'arrêtant au 1<sup>er</sup> janvier 2018 afin de permettre le recueil des données relatives au suivi des enfants jusqu'à l'âge de 2 ans. La population de l'étude est détaillée dans le diagramme de flux.



**Figure 6 : Diagramme de flux**

Pour les mères dont nous ne disposions pas du dossier gynécologique nous n'avons examiné que les données d'infectiologie et de biologie disponibles.

Soixante-quatre enfants ont été étudiés, dont 1 uniquement sur les données biologiques et le nombre de consultations disponibles sur le logiciel CORA, car le dossier n'a pas été retrouvé (sorti des archives, localisé sur le plan informatique dans le service de chirurgie depuis 2018 mais introuvable).

10 couples mères-enfants ne figurant pas dans la liste générée par le logiciel NADIS ont été trouvés pour 9 d'entre eux dans une armoire où sont stockés les dossiers pédiatriques depuis 2014 et 1 d'entre eux fortuitement par le dossier Inserm de l'enfant destiné à l'EPF.

L'âge moyen des mères était de 30.8 ans, avec un minimum de 19 ans et un maximum de 47 ans sur 64 patientes.

Le diagnostic de l'infection par le VIH était majoritairement antérieur à la grossesse, comme détaillé dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Caractéristiques maternelles : moment du diagnostic de l'infection à VIH par rapport à la grossesse**

<b>Date du diagnostic VIH par rapport à la grossesse</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
1. Avant la grossesse	43	70,5
2. Au 1 <sup>er</sup> trimestre	8	13,1
3. Au 2 <sup>ème</sup> trimestre	7	11,5
4. Au 3 <sup>ème</sup> trimestre	2	3,3
5. A l'accouchement	1	1,6
	<b>61</b>	<b>100</b>

Le traitement antirétroviral était débuté en anténatal chez 100% des femmes diagnostiquées VIH avant la grossesse. 27,9% des femmes ont débuté leur traitement en cours de grossesse. Seule 1 femme n'avait jamais été traitée avant l'accouchement car le diagnostic avait été établi dans le post-partum quelques heures après l'accouchement.

Le traitement antirétroviral était pris par la patiente au moment de l'accouchement dans la majorité des cas, comme décrit dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Caractéristiques maternelles : Statut du traitement ARV à l'accouchement**

<b>Statut du traitement ARV à l'accouchement</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
1. Traitement en cours	55	91,6
2. Traitement en interruption	4	6,7
3. Jamais traitée	1	1,7
	<b>60</b>	<b>100</b>



Le statut « traitement en interruption » correspond aux mères rapportées comme ayant arrêté par elles-mêmes leur traitement à la dernière consultation d'infectiologie ou de suivi obstétrical avant l'accouchement.

Il existe une différence de charge virale obtenue en fin de grossesse statistiquement significative lorsque le diagnostic était anténatal ( $p=0,02$ ) avec un meilleur contrôle virologique et une absence de différence statistiquement significative lorsque le diagnostic était fait en cours de grossesse que ce soit 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse ( $p= 0,7$ ) (Tableau 3).

**Tableau 3 : Charges virales obtenues en fin de grossesse (34-36 SA ou 1 mois avant accouchement) en fonction du moment du diagnostic VIH**

		<i>CV en fin de grossesse exprimées en copies/ml</i>			
		<i>&lt; 50</i>	<i>50-400</i>	<i>&gt;400</i>	<i>TOTAL</i>
<i>Moment du diagnostic de VIH par rapport à la grossesse</i>	<i>Anténatal</i>	33	8	1	42
		(78,6)	(19)	(2,4)	(100)
	<i>1<sup>er</sup> trimestre</i>	(76,8)	(72,7)	(16,7)	(70)
		5	2	1	8
	<i>2<sup>ème</sup> trimestre</i>	(62,5)	(25)	(12,5)	(100)
		(11,6)	(18,2)	(16,7)	(13,3)
	<i>3<sup>ème</sup> trimestre</i>	4	1	2	7
		(57,1)	(14,3)	(28,6)	(100)
	<i>A l'accouchement</i>	(9,3)	(9,1)	(33,3)	(11,7)
		1	0	1	2
	<i>TOTAL</i>	(50)	(0)	(50)	(100)
		(2,3)	(0)	(16,7)	(3,3)
	0	0	1	1	
	(0)	(0)	(100)	(100)	
	(0)	(0)	(16,7)	(1,7)	
	<b>43</b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>60</b>	
	<b>(71,7)</b>	<b>(18,3)</b>	<b>(10)</b>	<b>(100)</b>	
	<b>(100)</b>	<b>(100)</b>	<b>(100)</b>	<b>(100)</b>	

Les données sont des effectifs (avec pourcentages). Les pourcentages sur la ligne supérieure correspondent aux pourcentages des effectifs représentés en abscisse, ceux de la ligne inférieure correspondent aux pourcentages de la colonne d'ordonnée.

La majorité des femmes ont accouché par voie basse (55,2%) comme décrit dans le tableau 4. Les motifs des césariennes sont détaillés dans le tableau 5. Soixante-sept pour cent des césariennes réalisées pour non-contrôle de la charge virale l'ont été en urgence.

**Tableau 4 : Voies d'accouchement des FVVIH**

Voies d'accouchement	N	%
Voie basse	32	55,2
Césariennes programmées	7	12,1
Césarienne en urgence	19	32,8
	<b>58</b>	<b>100</b>

**Tableau 5 : Motifs des césariennes chez les FVVIH**

Motifs des césariennes	N	%
1. VIH non contrôlé programmé	2	10,5
2. VIH non contrôlé en urgence	4	21
3. Anomalie du rythme cardiaque fœtal	6	31,6
4. Échec d'extraction par voie basse	1	5,3
5. Pré-éclampsie	1	5,3
6. Procidence du cordon	1	5,3
7. Stagnation	1	5,3
8. Utérus cicatriciel	3	15,8
	<b>19</b>	<b>100</b>

Le motif de césarienne était manquant pour 7 femmes.

Pour les 4 femmes ayant bénéficié d'une césarienne en urgence pour cause de VIH non contrôlé, les présentations cliniques et motifs de césariennes sont décrits ci-dessous :

- Patiente 1 : Diagnostic VIH tardif 4 mois avant accouchement, CV 1 mois avant accouchement à 50500 copies/ml puis 212 copies/ml 1 semaine avant. Césarienne réalisée après mise en travail spontanée, pas de détails sur le motif de la décision.
- Patiente 2 : Diagnostic VIH tardif 2 semaines avant accouchement au cours d'une hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré à 32SA. CV à 9600 copies/ml 9 jours avant l'accouchement, traitement initié immédiatement, rupture des membranes d'une durée de 10 jours. Césarienne en urgence avant travail à 33 SA +6j. CV le jour de l'accouchement à 92 copies/ml, non connue au bloc obstétrical.
- Patiente 3 : Diagnostic à 2 mois de grossesse, mauvaise observance thérapeutique. CV à 2200 copies/ml à 36 SA, décision de césarienne programmée en consultation. Arrivée de la patiente en travail, césarienne en urgence en début de travail

(membranes non rompues) à 37SA +4j, dernière CV connue à 2130 copies/ml 6 jours avant accouchement.

- Patiente 4 : Diagnostic plusieurs années avant la grossesse, mauvaise observance thérapeutique, reprise de son traitement ARV à 32 SA. CV à 12159 copies/ml 1 mois avant accouchement puis indétectable 8 jours avant. Conduite à tenir « voie basse autorisée » rapportée à la dernière consultation obstétricale de suivi mais césarienne en urgence après début de travail spontané à 38 SA sur la dernière CV connue de l'obstétricien au bloc à 5838 copies/ml 3 semaines avant accouchement.

Des complications obstétricales à risque de TME sont survenues au cours de 10 accouchements sur les 48 dont nous disposons des informations obstétricales soit 21% d'entre eux. Une blessure néonatale à l'extraction et 9 ruptures prolongées des membranes de plus de 12h. La rupture prolongée des membranes n'est plus considérée comme un facteur de risque de transmission dans les dernières recommandations de l'EPF, mais l'intensification du traitement postnatal est à discuter au cas par cas en fonction de la charge virale maternelle au cours de la grossesse. Parmi les 9 patientes ayant eu une rupture prolongée, 8 d'entre elles avaient une charge virale indétectable à l'accouchement, 1 avait été perdue de vue en cours de grossesse avec une CV > 400 copies/mL 10 jours avant accouchement, elle a bénéficié d'une césarienne avant travail et d'un traitement per partum par zidovudine et névirapine. Aucune hémorragie antépartum ni chorioamniotite n'ont été observées.

Les termes de naissance sont détaillés dans le tableau 6, nous avons relevé un taux de prématurité de 15,9%, une moyenne de naissance à 38 SA (minimum 27SA+4j- maximum 41SA+5j). Le taux global en Martinique sur la période était de 12%.

**Tableau 6 : Terme de naissance des enfants exprimés en semaines d'aménorrhées**

Termes de naissance	N	%
A terme (> 37SA)	53	84,1
Prématurité modérée : entre 32 et 36 SA	7	11,1
Grande prématurité : entre 28 et 32 SA	2	3,2
Très grande prématurité : <28 SA	1	1,6
	<b>63</b>	<b>100</b>

Vingt-six pour cent d'hospitalisation à la naissance aux motifs de prématurité majoritairement (53%), mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (20%), suspicion d'infection materno-fœtale bactérienne (6,7%) et retard de croissance intra-utérin (6,7%). Le motif d'hospitalisation était

social pour 2 enfants (13%) : initiation d'un traitement préventif car mère non fiable pour l'un et trouble psychique maternel pour l'autre.

### ***Résultats obtenus : prise en charge maternelle***

L'objectif principal était l'évaluation de l'obtention d'un contrôle virologique optimal chez les FVVIH avec une CV inférieure à 50 copies/ml à l'accouchement, obtenu chez 73% des femmes de la cohorte (Tableau 7).

**Tableau 7 : Charges virales maternelles à l'accouchement (à 34-36SA ou 1 mois avant l'accouchement), exprimées en copies/ml**

Charges virales en copies/ml	N	%
< 50	46	73
Entre 50 et 400	11	17,5
> 400	6	9,5
	<b>63</b>	<b>100</b>

Sur les 18 patientes diagnostiquées VIH en cours de grossesse, le traitement a été initié moins d'un mois après le diagnostic chez 83% d'entre elles. Il a été considéré comme tardif (introduit plus de 3 mois après diagnostic) chez 3 patientes (16,7%) :

- Patiente 1 : diagnostic au bilan initial de grossesse, traitement démarré 5 mois plus tard (4 mois avant accouchement) par défaut d'observance de la patiente. CV à l'accouchement 407 copies/ml.
- Patiente 2 : diagnostic à 2 mois de grossesse, traitement 1 mois avant accouchement pour raison non trouvée dans le dossier. CV à l'accouchement 73 copies/ml.
- Patiente 3 : séroconversion à 19 SA, perdue de vue des infectiologues et obstétriciens jusqu'au jour de l'accouchement. CV à l'accouchement : 212 copies/ml.

Le contrôle virologique était obtenu chez plus de la moitié (59%) des femmes diagnostiquées en cours de grossesse.

La fréquence de bonne observance thérapeutique tout au long de la grossesse était de 60,3% sur 58 femmes. Parmi les femmes ayant eu une charge virale indétectable à l'accouchement, elles étaient 56,1% à l'avoir eu depuis plus de 6 mois au moment de l'accouchement.

Nous disposons des données relatives aux traitements antirétroviraux reçus par les mères en salle de naissance pour 46 d'entre elles. La fréquence des mères avec une CV supérieure à 50

copies/ml chez qui le renforcement thérapeutique par Zidovudine ou Zidovudine + Névirapine avait été effectué conformément aux recommandations était de 40% (tableau 8).

**Tableau 8 : Traitements antirétroviraux reçus par la mère en salle d'accouchement en fonction de la dernière charge virale**

	Traitements reçus à l'accouchement			Total
	Aucun (n=28)	Zidovudine IV (n=17)	Zidovudine IV + Névirapine PO (n= 1)	
CV < 50 cp/ml	22 (61,1)	14 (38,9)	0 (0)	<b>36 (100)</b>
CV entre 50 et 400cp/ml	4 (80)	1 (20)	0 (0)	<b>5 (100)</b>
CV > 400cp/ml	2 (40)	2 (40)	1 (20)	<b>5 (100)</b>
				<b>46</b>

*Les données sont des effectifs. Les pourcentages sont ceux des effectifs représentés en abscisse. IV= Voie Intraveineuse, PO= Voie Per Os.*

La seule patiente ayant reçu Zidovudine et Névirapine a reçu un traitement adapté à son niveau de risque : absence de suivi gynécologique de grossesse, découverte de VIH à 24 SA, initiation d'un traitement ARV en hospitalisation pour une menace d'accouchement prématuré, 10 jours avant l'accouchement. Naissance par césarienne en urgence cause VIH non contrôlé. CV à 9600 copies/ml 10 jours avant et 92 copies/ml à l'accouchement.

Sur les 6 femmes dont la CV était supérieure à 400 copies/mL, elles étaient 4 (67%) à accoucher par césarienne (2 en urgence et 2 programmées), celles dont la charge virale était comprise entre 50 et 400 copies/ml étaient 100% à accoucher par césarienne (6 en urgences et 3 programmées) et celles dont la charge virale était indétectable ont été accouchées à 70% par voie basse.

Sur les 6 femmes dont la CV était supérieure à 50 copies/ml à l'accouchement n'ayant pas reçu de Zidovudine en travail, le diagnostic avait été fait en post partum immédiat pour une d'elle, une a accouché par césarienne en urgence sur anomalies de rythme cardiaque fœtal, deux ont accouché par césarienne en urgence pour cause d'utérus cicatriciel, une a bénéficié d'une césarienne en urgence pour cause de VIH non contrôlé (CV à 212 copies/ml) et la dernière avait

interrompu tout suivi infectieux et gynécologique et était arrivée en travail avec une CV à 612 copies/ml.

### **Résultats obtenus : prise en charge infantile**

96% des 50 enfants à faible risque (CV < 50 copies/ml sans autres facteurs de risque) ont reçu un traitement adapté (4% de renforcement thérapeutique non justifié aux vues du dossier).

100% des 7 enfants à haut risque de TME (CV > 400 copies/ml à l'accouchement ou < 400 copies/ml mais avec facteur de risque) ont reçu un renforcement thérapeutique conforme aux recommandations. Les détails des traitements reçus selon la CV maternelle sont dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Traitement reçu à la naissance par l'enfant en fonction de la CV maternelle à l'accouchement**

		<b>Traitement reçu par l'enfant à la naissance</b>				
		<b>Monothérapie</b> Zidovudine	<b>Bithérapie</b> Zidovudine+ Névirapine	<b>Bithérapie</b> Zidovudine+ Lamivudine	<b>Trithérapie</b> Zidovudine+ Névirapine+ Lamivudine	<b>TOTAL</b>
<b>CV maternelle à l'accouchement en copies/ml</b>	<b>&lt; 50</b>	41	1	0	2	<b>44</b>
		(93,2)	(2,3)	(0)	(4,5)	<b>(100)</b>
	<b>50 à 400</b>	7	1	1	2	<b>11</b>
		(63,6)	(9,1)	(9,1)	(18,2)	<b>(100)</b>
	<b>&gt; 400</b>	0	0	0	6	<b>6</b>
		(0)	(0)	(0)	(100)	<b>(100)</b>
						<b>61</b>

*Les données sont des effectifs (avec pourcentages).*

7 enfants avec CV maternelle < 400 copies/ml ont eu un renforcement par bi ou trithérapie : 2 conformément aux recommandations (facteurs de risques : 1 plaie néonatale et 1 diagnostic maternel tardif), deux hors recommandations, deux situations douteuses vis-à-vis des recommandations (1 doute sur le traitement maternel à l'accouchement, 1 traitement malgré

une CV maternelle indétectable depuis 1 mois) et 1 pour qui les informations sont manquantes. (Détails dans le tableau 10).

**Tableau 10 : Profils des enfants avec CV maternelle à l'accouchement < 400copies/ml ayant eu renforcement thérapeutique néonatal**

<b>Traitement néonatal reçu</b>			
	Bithérapie : Zidovudine + Névirapine	Bithérapie: Zidovudine + Lamivudine	Trithérapie : Zidovudine + Névirapine + Lamivudine
CV < 50 cp/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hors recommandations :</b> Naissance 36SA+4j, CV maternelle indétectable à l'accouchement et 2 mois avant (seule connue du pédiatre à la naissance), Zidovudine administré à la mère en salle d'accouchement. Pas de notion de facteur de risque supplémentaire.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Douteux :</b> CV maternelle à 42cp/ml à l'accouchement, dernière CV connue du pédiatre = 155 cp/ml. Notion de Zidovudine non administré à la mère (mais bien reçu d'après le dossier obstétrical).</li> <li>• <b>Douteux :</b> Naissance 34SA+1j, diagnostic maternel à 25SA, ARV introduits à 28 SA, rapide contrôle virologique. CV indétectable 1 mois avant accouchement, Zidovudine maternel reçue.</li> </ul>
CV entre 50 et 400 cp/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Informations manquantes :</b> Absence de dossier obstétrical, absence d'information sur la naissance dans le dossier pédiatrique. CV maternelle à l'accouchement à 63 copies/ml.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Conforme :</b> facteur de risque additionnel : plaie frontale du nouveau-né, CV maternelle à 113 cp/ml à l'accouchement et &gt; 400 cp/ml 3 mois avant.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hors recommandations :</b> Grand prématuré 30 SA. Mère diagnostiquée et traitée 8 mois avant grossesse. CV 120 cp/ml 4 jours avant accouchement.</li> <li>• <b>Conforme :</b> Mauvais suivi, dernière CV maternelle connue datant de 2 mois (à 3720 copies/ml), CV à l'accouchement à 110 copies/ml.</li> </ul>

L'information relative au traitement était manquante pour 2 enfants (dossiers obstétricaux manquants et informations sur le traitement absentes du dossier pédiatrique).

La durée de traitement était conforme aux recommandations en vigueur dans 97% des cas. Un seul enfant a eu un traitement prolongé d'une durée de 3 mois à cause d'une mauvaise compréhension parentale : traitement intensifié à la naissance car CV maternelle supérieure à 400 copies/ml, traitement mal effectué pendant le premier mois de vie, à la consultation du 1<sup>er</sup> mois avec le pédiatre consigne donnée de poursuivre le traitement 1 mois supplémentaire. La donnée relative à la durée du traitement était manquante dans 42% des dossiers de consultations pédiatriques.

Sur 63 enfants, 67% ont bénéficié d'au moins 5 consultations spécialisées jusqu'à l'âge de 2 ans conformément aux recommandations d'après le logiciel CORA, 42% d'entre eux ont au moins 5 observations médicales de consultations disponibles dans le dossier.

Les données relatives au suivi biologique spécifique du VIH jusqu'à l'âge de 2 ans sont détaillées dans le tableau 11.

**Tableau 11 : Bilans biologiques virologiques réalisés jusqu'à l'âge de 2ans conformément aux recommandations**

<b>Bilans biologiques virologiques</b>			
	<b>PCR ADN à 1 mois +/-10jours</b>	<b>2 PCR ADN ou ARN après 1 mois de vie, 1 mois après arrêt des traitements</b>	<b>Sérologie vers 18-24 mois</b>
<b>N</b>	50	56	39
<b>%</b>	79,4	91,8	65
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>61</b>	<b>60</b>

*Les données sont des effectifs (avec pourcentages).*

Le nombre d'enfants pour qui nous disposions de l'information relative aux bilans biologiques varie car étant donné que trois d'entre eux étaient suivis en 2010 sur le site hospitalier Victor Fouche, seuls les bilans réalisés à la naissance et avant l'âge de 6 mois étaient disponibles.

Cent pourcent des enfants ont bénéficié d'une PCR ADN provirale entre J0 et J5 de vie conformément aux recommandations.



Les bilans virologiques dans le but d'affirmer ou infirmer le diagnostic d'infection à VIH chez les 60 enfants de la cohorte étaient réalisés conformément aux recommandations dans 51,7% des cas. Les raisons de la non-conformité de ces bilans sont détaillées dans le tableau 12.

**Tableau 12 : Motifs de non-conformité des bilans virologiques chez l'enfant jusqu'à l'âge de 2 ans**

<b>Motifs de non-conformité bilans virologiques</b>	<b>Effectifs</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
Première PCR réalisée après 1 mois et 10 jours	8	27,6
Au moins 1 PCR non réalisée	1	3,5
Sérologie non réalisée à 2 ans +/- 6 mois	15	51,7
Au moins 1 PCR et sérologie non réalisées	5	17,2
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

*Les données sont des effectifs (avec pourcentages).*

Le nombre d'enfants perdus de vue était de 20 soit 33% de la cohorte pédiatrique :

- 10 perdus de vue après la consultation et le bilan du 12<sup>ème</sup> mois
- 5 après le 6<sup>ème</sup> mois
- 1 après le 1<sup>er</sup> mois.
- 1 perdu de vue du 4<sup>ème</sup> jour de vie à l'âge de 2 ans ½, retrouvé grâce à la naissance d'un autre enfant dans la fratrie, sérologie négative.
- 1 perdu de vue de 3 mois à 3 ans, sérologie négative.
- 1 doute sur le statut perdu de vue car venu en consultation pédiatrique pour des consultations standards, non spécifiques au VIH, sans aucun bilan biologique virologique réalisé après l'âge de 4 jours.
- 1 perdu de vue de l'âge de 3 mois à 5 ans, sérologie positive à 5 ans, symptomatique catégorie A (lymphadénopathies), seul enfant infecté de la cohorte, par allaitement maternel.

Une légère variabilité selon les années est relevée avec une proportion de perdus de vue de 15% en 2010, 15% en 2011, 5% en 2012, 5% en 2013, 0% en 2014, 20% en 2015, 15% en 2016 et 20% en 2017 (sur l'année 2018 seul 1 patient a été inclus car le recueil a pris fin en début d'année, il représente les 5% restants).

Le suivi biologique à la recherche de toxicité des ARV était conforme sur 2 ans dans 37% des cas, présentait une déviation mineure sur au moins un bilan sanguin dans 15% des cas et une déviation majeure dans 48% des cas. Le tableau 13 détaille la conformité des bilans de toxicité à chaque consultation, la proportion de bilans non réalisés augmente avec le temps de suivi, il existe un lien statistiquement significatif avec le caractère « perdu de vue » des enfants.

**Tableau 13 : Suivi de toxicité des ARV jusqu'à 2 ans : détails sur la conformité des bilans en fonction du moment de leur réalisation**

		Date de réalisation du bilan biologique de suivi de toxicité					
		J0-J3	M1	M3	M6	M12	M24
Statut du bilan par rapport aux recommandations	<b>Conforme</b>	50 (82)	49 (80)	44 (72,1)	50 (82)	45 (75)	36 (60)
	<b>Dévi- ation mineure</b>	7 (11,5)	5 (8,2)	9 (14,8)	1 (1,6)	1 (1,7)	1 (1,7)
	<b>Dévi- ation majeure</b>	1 (1,6)	2 (3,3)	2 (3,3)	1 (1,6)	0 (0)	1 (1,7)
	<b>Non fait</b>	3 (4,9)	5 (8,2)	6 (9,8)	9 (14,8)	14 (23,3)	22 (36,7)
	<b>TOTAL</b>	<b>61</b> <b>(100)</b>	<b>61</b> <b>(100)</b>	<b>61</b> <b>(100)</b>	<b>61</b> <b>(100)</b>	<b>60</b> <b>(100)</b>	<b>60</b> <b>(100)</b>

*Les données sont des effectifs, les pourcentages entre parenthèses correspondent aux effectives représentés en ordonnée.*

L'information relative au renforcement vaccinal vis-à-vis du pneumocoque était manquante dans 97% des cas après 2015 (date d'entrée en vigueur de la recommandation), notion de renforcement rapportée dans 1 dossier sur 29 examinés sur la période. Le statut vaccinal était décrit comme « retard vaccinal » dans 18% des cas, « à jour » dans 18% des cas et l'information était manquante dans 64% des dossiers.

La participation à l'EPF n'était pas quantifiable (copies des dossiers Inserm partielles ou manquantes).

### ***Résultats sur les pratiques locales :***

En gynécologie :

- La conduite à tenir à l'accouchement était renseignée dans le dossier obstétrical dans 69 % des cas (sur 45 femmes).
- La CV à 34-36 SA était accessible dans le dossier obstétrical dans 82% des cas et une CV récente de 1 mois ou moins dans 58% des cas.
- Une césarienne au motif de « charge virale non contrôlée » a été pratiquée chez 10% des femmes avec une CV < 50 copies/ml à l'accouchement et chez 40% de celles avec une CV comprise entre 50 et 400 copies/ml.
- La fréquence de traitement anti-allaitement médicamenteux était de 24%. Le fait que la mère ait reçu une information relative à la contre-indication stricte à l'allaitement n'était retranscrit que dans 11% des dossiers de suites de couches.

En pédiatrie :

- 100% des enfants ont reçu leur traitement préventif dans les 12h suivant la naissance (la majorité en salle de naissance). Pour 4 des enfants, nous avons retrouvé une notion de début de traitement retardé (de maximum 18h) pour indisponibilité de Zidovudine pour 2 d'entre eux, indisponibilité de Zidovudine et Névirapine pour 1 et indisponibilité de Lamuvudine pour 1. Une ordonnance nominative et une commande à la pharmacie avaient dû être effectuées pour ces patients.
- Les courriers d'infectiologie des mères étaient présents dans 45% des cas dans les dossiers de consultation pédiatriques.
- Le nombre d'évènements cliniques rapportés au cours du suivi pédiatrique était de 13 soit 23% de la cohorte : 38% de retard des acquisitions (5 cas), 1 encéphalopathie sur anoxo-ischémie néonatale, 1 autisme, 1 TDAH (Trouble Déficit de l'Attention Hyperactivité), 1 surdité, 1 Syndrome de Binder, 1 maladie de Bruton, 1 syndrome de la jonction pyélocalicielle, 1 tumeur cervicale.
- Notre étude n'a pas mis en évidence de relation statistiquement significative entre l'observance maternelle en cours de grossesse et le fait que l'enfant soit perdu de vue (Tableau 14).

**Tableau 14 : Relation entre les enfants perdus de vue et l'observance maternelle en cours de grossesse**

	Enfants perdus de vue			
	OUI	NON	TOTAL	
Observance maternelle en cours de grossesse	Bonne	12 (40)	18 (60)	30 (100)
	Mauvaise	7 (30,4)	16 (69,6)	23 (100)
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>	<b>34</b>	<b>53</b>	

*Les données sont des effectifs, les pourcentages entre parenthèses correspondent aux effectives représentés en abscisse.*

*Absence de relation statistiquement significative ( $p = 0,47$ )*

#### 4. DISCUSSION

##### ***Principaux résultats et leur implication***

Les résultats de notre objectif principal nous ont montré que la pratique pourrait être améliorée avec 73% des mères ayant accouché avec une CV indétectable contre 87% dans l'EPF en 2014, et 87% avec une CV inférieure à 400 copies /ml contre 97% dans l'EPF en 2014. Les principaux facteurs d'échecs observés étaient la mauvaise observance maternelle des traitements et les interruptions thérapeutiques en cours de grossesse mais aussi les diagnostics et traitements tardifs en cours de grossesse. Les problèmes d'accès aux soins et de suivi prénatal précoce et régulier au sein de la population issue des DFA, comportant une grande proportion de femmes étrangères et/ou en situation irrégulière, a été soulevé dans le dernier rapport d'experts. Par ailleurs, nos données étaient comparables à l'EPF sur les profils thérapeutiques des mères avec 70% des femmes déjà sous traitement avant la grossesse dans notre cohorte (76% dans l'EPF en 2014) et 1,7% n'ayant jamais eu de traitement au moment de l'accouchement (1% dans l'EPF). Le traitement était initié rapidement après le diagnostic dans la majorité des cas, le facteur ayant limité sa prise rapide était l'inobservance maternelle.

Concernant le traitement préventif des mères en salle de naissance, 6 femmes n'ont pas reçu de Zidovudine alors que leurs CV étaient supérieures à 50 copies /ml, une d'elle avait un statut sérologique inconnu et 4 d'entre elles ont été accouchées par césariennes en urgences mais les raisons de l'absence de traitement n'ont pas été trouvées dans les dossiers. Il existe potentiellement un biais de mesure si les traitements n'avaient pas été tous rapportés à l'écrit dans le dossier obstétrical.

En ce qui concerne la prise en charge pédiatrique, la population de notre étude était comparable à celle de l'EPF avec un taux de prématurité de 15,9% (15% dans l'EPF en 2014) légèrement supérieur à celui de la population générale en Martinique sur la même période qui était de 12%. A noter que ce taux est lui-même supérieur à la moyenne nationale de 7%. Il s'agit dans notre cohorte, de même que dans les données issues de l'EPF, d'une prématurité modérée (70%) sans augmentation du nombre de transmission mère-enfant.

Le traitement néonatal était dans 100% des cas renforcé lorsque le couple mère-enfant était à risque ce qui démontre une prise en charge initiale adaptée du nouveau-né.

L'élément majeur ayant fait défaut concerne le suivi pédiatrique, avec une absence de suivi conforme aux recommandations jusqu'au terme des 2 ans dans 33% des cas et des bilans biologiques non réalisés dont la fréquence augmentait avec le temps de suivi. Près de la moitié des enfants n'ont pas eu de sérologie à 2 ans +/- 6 mois, certains avec du retard (15% de 6 mois à 3 ans de retard) et d'autres jamais (85%). Les perdus de vue ont été parfois retrouvés par le hasard d'une naissance dans la fratrie ou par l'insistance du médecin assurant le suivi l'obligeant parfois à contacter PMI et autres structures de soins pour remettre l'enfant dans le circuit de suivi. Nous avons pu mettre en avant que le caractère perdu de vue de l'enfant n'était pas prévisible au vu du suivi maternel et qu'il n'est pas forcément possible de cibler les enfants à risque de suivi irrégulier. Certains perdus de vue l'ont été après une sérologie virale positive ou douteuse car réalisée de façon précoce (avant 18 mois) sans jamais de contrôle ultérieur et donc sans possibilité d'éliminer formellement une contamination post-natale tardive. Par ailleurs, une sérologie réalisée de façon protocolaire à l'âge de 24 mois était douteuse chez un enfant mais n'a jamais été reconstruite. Il s'agissait cependant d'un couple mère -enfant à faible risque avec CV maternelle indétectable à l'accouchement et PCR VIH de l'enfant négatives à M1, M3 et M6. Ces observations, qui témoignent de la sensibilité élevée des sérologies ELISA actuelles, nous incitent à ne pas préconiser de sérologies avant 24 mois. Une dernière

consultation tardive permet par ailleurs de mieux connaître les pathologies tardives des enfants non infectés. Elle a par contre l'inconvénient d'un risque élevé de perdus de vue.

Une perte d'informations dans les dossiers pédiatriques a été relevée, avec des observations de consultations manquantes, mise en évidence dans ce travail par la discordance entre le nombre de consultations retrouvées sur le logiciel CORA et le nombre d'observations écrites présentes dans les dossiers. Il s'agit là, à la fois d'un défaut de tenue des dossiers et d'un inconvénient du format papier que l'arrivée du format informatisé pourrait résoudre en partie. En découle également le manque d'informations concernant la mère et les conditions d'accouchement, astreignant régulièrement le pédiatre à initier un suivi sans aucune information relative au VIH maternel et au niveau de risque de l'enfant.

La difficulté d'accès à de nombreux dossiers est à soulever, car si cela a été problématique pour ce travail autant cela peut l'être dans la pratique quotidienne. Ainsi, de nombreux dossiers obstétricaux n'ont pas été accessibles pour notre étude car stockés dans les archives de l'hôpital Clarac devenues inaccessibles, générant une perte d'informations importante.

24 dossiers pédiatriques, rapportés sur le logiciel Ariane (logiciel de secrétariat dédié au classement, à l'archivage et au désarchivage des dossiers médicaux) comme sortis des archives et empruntés dans divers lieux de consultation depuis plusieurs années, étaient en fait stockés dans un bureau administratif (dans une armoire cadenassée). En plus d'avoir rendu le recueil plus complexe initialement, ce stockage sauvage rend la localisation des dossiers de ces enfants totalement impossible aux médecins consultants ou à leurs secrétaires.

### ***Forces et faiblesses de l'étude***

Il s'agit de la première étude du genre sur la filière VIH mère-enfant en Martinique où les données maternelles et pédiatriques sur le long terme sont étudiées. Les données analysées sont très nombreuses et permettent d'observer et comprendre la prise en charge locale à la fois pendant la grossesse et l'accouchement mais également sur la période de 2 ans du suivi pédiatrique.

La faiblesse de cette étude est qu'elle comporte des biais d'information. La liste initiale des patientes ayant accouché sur la période générée par le logiciel Nadis n'était pas exhaustive, 6 d'entre elles ont été découvertes en découvrant les dossiers de leurs enfants dans l'armoire de stockage et 1 d'entre elles dans une liste de dossiers pédiatriques destinés à l'EPF.

Nous avons dû travailler avec des données manquantes par manque de dossiers, manque d'informations écrites au sein des dossiers mais également manque de données biologiques sur le serveur de résultats biologiques lorsqu'elles étaient antérieures à l'année 2014.

Une autre source de biais d'information était que l'on extrayait les données des retranscriptions, faites ou non, dans les dossiers papiers. Par exemple pour les traitements reçus par les mères en salle de naissance, nous concluons à la non-administration de Zidovudine si celle-ci n'est pas tracée dans le dossier obstétrical par la sage-femme ou l'anesthésiste.

L'étude présente également un manque de puissance par la petite taille de l'échantillon.

### ***Hypothèses avancées expliquant les résultats***

Cette étude permet de mettre en lumière les défauts existants dans la prise en charge des FVVIH en Martinique et leurs enfants et de proposer des corrections applicables à court terme.

On retient que du côté maternel les points défailants nécessitant une amélioration sont les suivants :

- Le manque d'exhaustivité de la liste des FVVIH ayant donné naissance sur une période définie générée par le logiciel NADIS met en évidence l'intérêt de la mise en place d'une filière dédiée à la prise en charge de ces couples mères-enfants. Il est impératif à l'avenir de pouvoir accéder à une liste nominative des mères associées à l'identité de leurs enfants, dont le nom de famille n'est parfois pas le même, pour assurer un meilleur suivi dans le temps.
- L'amélioration de l'adhésion maternelle à un suivi rapproché en cours de grossesse ainsi que de l'observance thérapeutique est un enjeu majeur. Cet aspect de la prise en charge des FVVIH est lié aux difficultés socio-économiques associées aux profils de ces patientes. Un renforcement de la prise en charge psycho-sociale pourrait être indiquée.
- Une meilleure maîtrise des indications à la césarienne d'urgence pour les mères dont la charge virale n'est pas contrôlée à l'approche de l'accouchement. En effet, sur les 4 césariennes réalisées en urgence pour ce motif dans notre cohorte, 3 ont été réalisées après que le travail ait commencé ce qui n'a pas montré de supériorité par rapport à la voie basse sous couverture d'AZT par voie intraveineuse. De plus, 3 d'entre elles ont été réalisées par méconnaissance de la dernière charge virale par l'obstétricien : 1

réalisée avant travail dont la charge virale a été rapidement abaissée au cours d'une hospitalisation 1 semaine avant accouchement à 92 copies/ml le jour de la césarienne, 1 réalisée après travail sur la dernière charge virale connue datant de 3 semaines à 5898 copies/ml mais devenue indétectable 8 jours avant la césarienne et la dernière réalisée également après début du travail spontané sur une charge virale à 50500 copies/ml 1 mois avant accouchement mais contrôlée à 212 copies/ml une semaine avant la césarienne. En plus de l'absence de bénéfice prouvé de la césarienne après travail, la connaissance de la dernière charge virale de la patiente par l'obstétricien aurait permis d'éviter certaines césariennes non indiquées.

- Concernant leur prise en charge en salle de naissance : le manque de données virologiques récentes pour l'obstétricien (CV récente de moins d'1 mois renseignée dans seulement 58% des cas) et le fait que qu'il soit contraint d'appeler l'infectiologue pour accéder à ces informations, dans un contexte parfois urgent, augmente le risque de prises en charges inadaptées. L'accès aux données virologiques sur Cyberlab en salle de travail par les obstétriciens pourrait permettre de réduire le risque d'erreur et d'autonomiser le praticien en charge de la patiente.

Du côté pédiatrique, les principaux points défailants sont les suivants :

- La difficulté d'accès aux dossiers pédiatriques, à la fois par absence de lien entre les informations de la mère et de l'enfant mais aussi par arrêt de leur archivage et stockage sauvage. La mise en place d'une filière devrait permettre de lier les informations maternelles et pédiatriques. Il sera également nécessaire de remettre l'ensemble des dossiers dans le système classique d'archivage pour y accéder plus facilement.
- L'absence de suivi conforme dans le temps avec un nombre important d'interruptions de suivis avant leurs termes, soulève également la problématique de l'absence de filière dédiée à la prise en charge des enfants. Sans secrétaire de consultation détachée pour la tenue des dossiers et la gestion de la file active de patients, il en résulte des dossiers incomplets, des informations de suivi manquantes et des difficultés à assurer le travail de convocations et de relances des patients les moins observants et/ou avec difficultés sociales majeures (précarité, absence de véhicule pour se déplacer en consultation, grandes fratries). On note en ce sens, que 60% des enfants perdus de vue l'ont été entre 2015 et 2017 et 40% avant 2014 période où la filière disposait d'une secrétaire dédiée.



Missionner une secrétaire de consultation pour le suivi des dossiers et la relance de convocation des absents et perdus de vue est primordial pour améliorer le suivi des enfants. La disponibilité nouvelle d'une TEC (Technicienne de recherche) dédiée au suivi EPF devrait également contribuer au processus de relance.

- Le manque de transversalité des dossiers : les données de la mère et celles liées à l'accouchement restant uniquement dans le dossier obstétrical, l'enfant est ainsi régulièrement vu en consultation sans informations relatives au VIH. Il s'agit d'une problématique rencontrée de façon plus large avec les couples mère-enfant chez qui la mère est suivie pour une pathologie chronique, les pédiatres n'ayant souvent pas d'informations relatives au suivi des mères. On pourrait tenter d'y remédier par la réalisation d'une feuille de liaison initiée dès le suivi de grossesse et comportant les données infectiologiques, obstétricales et néonatales, qui suivrait l'enfant dans son dossier pédiatrique.
- La participation insuffisante à l'enquête de l'EPF, par le biais de fiches de renseignements INSERM, permettant un retour sur le suivi infectiologique et développemental des enfants en rapport avec une éventuelle toxicité des ARV est mise en avant également par ce travail. Remettre le suivi EPF au cours des consultations pédiatriques est primordial à l'avenir.
- Le respect du schéma de renforcement vaccinal des enfants (une dose supplémentaire de vaccin anti-pneumococcique) ne semble pas effectif, par probable méconnaissance des dernières recommandations par les pédiatres effectuant le suivi. La mise à jour du protocole local permettra de remédier à cela et ainsi diminuer le risque infectieux des enfants.

La première conséquence la plus dramatique des suivis interrompus avant leurs termes, est l'infection post-natale tardive de l'enfant. Une étude française de l'EPF publiée en 2010 décrit 5 cas d'infections tardives, survenues après l'âge de 6 mois, chez des enfants ayant eu des PCR ADN provirales négatives jusqu'à l'âge de 6 mois puis diagnostiqués séropositifs entre 14 mois et 12 ans. L'allaitement maternel tardif a été la cause évoquée pour 2 d'entre eux et aucun facteur de contamination n'a été retrouvé pour les autres soulignant l'importance majeure d'un suivi rapproché et prolongé, surtout pour les enfants issus de milieux socio-économiques défavorisés et dont les mères sont à haut risque de transmettre le virus (mauvais suivi

infectiologique, charge virale non contrôlée en per-partum, toxicomanie) [33]. Cela a été le cas pour un seul enfant de notre cohorte, perdu de vue à l'âge de 6 mois non infecté et retrouvé à l'âge de 5 ans infecté par le VIH par le biais d'un allaitement maternel tardif.

L'autre conséquence des suivis interrompus est la difficulté à évaluer la morbidité occasionnée, à la fois par l'exposition périnatale au VIH et par l'exposition in utéro et néonatale aux ARV, chez les enfants non infectés.

Dans notre cohorte, près d'un quart des enfants pour lesquels nous disposions de l'information ont présenté une pathologie potentiellement en lien avec une toxicité. Il s'agissait majoritairement de retard des acquisitions, de troubles comportementaux à type d'autisme, d'hyperactivité ou encore de déficit sensoriel. Ce chiffre est certainement sous-évalué car les anomalies du développement ne sont décelables que tard dans le suivi et non mesurée chez les nombreux perdus de vue de notre cohorte.

Il est primordial de renforcer le suivi de ces enfants vulnérables à la fois sur le plan infectieux et développemental ainsi que de mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire adaptée à leurs besoins. Il est tout aussi impératif d'effectuer les retours à l'EPF sur la morbidité rapportée chez ces enfants, exposés au virus et aux ARV, afin de maîtriser au mieux et diminuer à l'avenir leur impact pédiatrique. Véritable enjeu de l'ère des multi thérapies, de nombreuses études récentes confirment les effets néfastes variés sur le fœtus (métaboliques, immunologiques, neurologiques et oncologiques) des ARV les plus utilisés au cours des 20 dernières années [34]. De nouveaux antirétroviraux voient le jour régulièrement et l'on envisage des traitements prolongés dans le post-partum pour permettre l'allaitement maternel, mais l'impact sur les enfants exposés est encore très peu maîtrisé.

### ***Changements observés depuis l'initiation de ce travail et issues pour l'avenir***

Ce travail a permis l'échange entre les différents intervenants impliqués dans la prise en charge des couples mères-enfants.

Les solutions déjà proposées ont été les suivantes :

- Un accès aux données virologiques pour les obstétriciens et pédiatres prenant en charge mères et enfants (accès limités aux patients concernés par la prise en charge pour un respect du secret médical).

- La création d'une fiche de liaison transversale comportant : les informations obstétricales et virologiques maternelles renseignées par l'obstétricien dès le début du suivi de grossesse (conditions de vie maternelles, CV au cours du suivi, conduite à tenir à l'accouchement,). Les informations issues de la salle de naissance (voie d'accouchement, CV à l'accouchement, complications obstétricales éventuelles) et celles de l'hospitalisation en suites de couches renseignées par les sages-femmes et le pédiatre de maternité. Une copie de cette fiche suivra alors l'enfant, dans son dossier pédiatrique, jusqu'à la fin de son suivi. Un modèle est proposé en annexe 2.
- Mise en place d'une dotation des médicaments de l'urgence pour la mère et des traitements préventifs de l'enfant en salle de naissance pour traiter le plus rapidement possible les couples à haut risque de TME.

Ce travail permettra la mise en place d'une grande partie de ces améliorations. Il servira à constituer une liste des perdus de vue afin de les voir en consultation, évaluer leur développement et éliminer une infection tardive. Il servira également à la réécriture du protocole local de prise en charge des mères porteuses du VIH et leurs enfants, incluant les dernières recommandations nationales.

## 5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Korber B, Muldoon M, Theiler J, Gao F, Gupta R, Lapedes A, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*. 9 juin 2000;288(5472):1789-96.
2. Robbins KE, Lemey P, Pybus OG, Jaffe HW, Youngpairoj AS, Brown TM, et al. U.S. Human immunodeficiency virus type 1 epidemic: date of origin, population history, and characterization of early strains. *J Virol*. juin 2003;77(11):6359-66.
3. Worobey M, Watts TD, McKay RA, Suchard MA, Granade T, Teuwen DE, et al. 1970s and « Patient 0 » HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America. *Nature*. 03 2016;539(7627):98-101.
4. Gilbert MTP, Rambaut A, Wlasiuk G, Spira TJ, Pitchenik AE, Worobey M. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proc Natl Acad Sci USA*. 20 nov 2007;104(47):18566-70.
5. Lynch NG, Johnson AK. Congenital HIV: Prevention of Maternal to Child Transmission. *Adv Neonatal Care*. oct 2018;18(5):330-40.
6. Brennan AT, Bonawitz R, Gill CJ, Thea DM, Kleinman M, Useem J, et al. A meta-analysis assessing all-cause mortality in HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed uninfected infants and children. *AIDS*. 24 2016;30(15):2351-60.
7. Brennan AT, Bonawitz R, Gill CJ, Thea DM, Kleinman M, Long L, et al. A Meta-analysis Assessing Diarrhea and Pneumonia in HIV-Exposed Uninfected Compared With HIV-Unexposed Uninfected Infants and Children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 01 2019;82(1):1-8.
8. Martinez DR, Fong Y, Li SH, Yang F, Jennewein MF, Weiner JA, et al. Fc Characteristics Mediate Selective Placental Transfer of IgG in HIV-Infected Women. *Cell*. 27 2019;178(1):190-201.e11.
9. Cocker ATH, Shah NM, Raj I, Dermont S, Khan W, Mandalia S, et al. Pregnancy Gestation Impacts on HIV-1-Specific Granzyme B Response and Central Memory CD4 T Cells. *Front Immunol*. 2020;11:153.
10. Lewis SH, Reynolds-Kohler C, Fox HE, Nelson JA. HIV-1 in trophoblastic and villous Hofbauer cells, and haematological precursors in eight-week fetuses. *Lancet*. 10 mars 1990;335(8689):565-8.
11. Mofenson LM. Interaction between timing of perinatal human immunodeficiency virus infection and the design of preventive and therapeutic interventions. *Acta Paediatr Suppl*. juin 1997;421:1-9.
12. Dorsamy V, Vallen C, Haffejee F, Moodley J, Naicker T. The role of trophoblast cell receptor expression in HIV-1 passage across the placenta in pre-eclampsia: an observational study. *BJOG*. mai 2017;124(6):920-8.
13. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, Berrebi A, Moudoub-Jeanpetit Y, Bénifla JL, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. sept 1996;175(3 Pt 1):661-7.
14. Peters H, Byrne L, De Ruiter A, Francis K, Harding K, Taylor GP, et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG*. mai 2016;123(6):975-81.
15. Rosa MC da, Lobato RC, Gonçalves CV, Silva NMO da, Barral MFM, Martinez AMB de, et al. Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission. *J Pediatr (Rio J)*. déc 2015;91(6):523-8.
16. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol*. oct 2013;209(4):335.e1-335.e12.

17. Frange P, Chaix M-L, Veber F, Blanche S. Missed opportunities for HIV testing in pregnant women and children living in France. *Pediatr Infect Dis J.* févr 2014;33(2):e60-62.
18. European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet.* 25 avr 1992;339(8800):1007-12.
19. Ocheke AN, Agaba PA, Imade GE, Silas OA, Ajetunmobi OI, Echejoh G, et al. Chorioamnionitis in pregnancy: a comparative study of HIV-positive and HIV-negative parturients. *Int J STD AIDS.* mars 2016;27(4):296-304.
20. Stringer EM, Kendall MA, Lockman S, Campbell TB, Nielsen-Saines K, Sawe F, et al. Pregnancy outcomes among HIV-infected women who conceived on antiretroviral therapy. *PLoS ONE.* 2018;13(7):e0199555.
21. Weinberg A, Huo Y, Kacanek D, Patel K, Watts DH, Wara D, et al. Brief Report: Markers of Spontaneous Preterm Delivery in Women Living With HIV: Relationship With Protease Inhibitors and Vitamin D. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 01 2019;82(2):181-7.
22. Ørbaek M, Thorsteinsson K, Moseholm Larsen E, Katzenstein TL, Storgaard M, Johansen IS, et al. Risk factors during pregnancy and birth-related complications in HIV-positive versus HIV-negative women in Denmark, 2002-2014. *HIV Med.* févr 2020;21(2):84-95.
23. Bunders MJ, van der Loos CM, Klarenbeek PL, van Hamme JL, Boer K, Wilde JCH, et al. Memory CD4(+)CCR5(+) T cells are abundantly present in the gut of newborn infants to facilitate mother-to-child transmission of HIV-1. *Blood.* 22 nov 2012;120(22):4383-90.
24. Rollins N, Mahy M, Becquet R, Kuhn L, Creek T, Mofenson L. Estimates of peripartum and postnatal mother-to-child transmission probabilities of HIV for use in Spectrum and other population-based models. *Sex Transm Infect.* déc 2012;88 Suppl 2:i44-51.
25. Fouché C, van Niekerk E, du Plessis LM. Anthropometric Parameters of HIV-Infected and HIV-Uninfected Mothers and their Premature Infants. *J Trop Pediatr.* 01 2018;64(4):255-61.
26. Albert AYK, Elwood C, Wagner EC, Pakzad Z, Chaworth-Musters T, Berg K, et al. Investigation of factors associated with spontaneous preterm birth in pregnant women living with HIV. *AIDS.* 1 avr 2020;34(5):719-27.
27. Mesfin YM, Kibret KT, Taye A. Is protease inhibitors based antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm birth? Systematic review and a meta-analysis. *Reprod Health.* 5 avr 2016;13:30.
28. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanters S, Mills EJ, Renaud F, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2017;4(1):e21-30.
29. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med.* avr 2014;11(4):e1001635.
30. García-Otero L, López M, Guitart-Mampel M, Morén C, Goncé A, Esteve C, et al. Cardiac and mitochondrial function in HIV-uninfected fetuses exposed to antiretroviral treatment. *PLoS ONE.* 2019;14(3):e0213279.
31. Jao J, Abrams EJ. Metabolic complications of in utero maternal HIV and antiretroviral exposure in HIV-exposed infants. *Pediatr Infect Dis J.* juill 2014;33(7):734-40.
32. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med.* 06 2018;379(10):979-81.
33. Frange P, Burgard M, Lachassinne E, le Chenadec J, Chaix M-L, Chaplain C, et al. Late postnatal HIV infection in children born to HIV-1-infected mothers in a high-income country. *AIDS.* 17 juill 2010;24(11):1771-6.

34. Eckard AR, Kirk SE, Hagood NL. Contemporary Issues in Pregnancy (and Offspring) in the Current HIV Era. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(6):492-500.

## ANNEXE 1

### Récapitulatif des principales recommandations du groupe d'experts relatives à la prise en charge du couple mère-enfant VIH

La Prévention de la Transmission de la Mère à l'Enfant (PTME) se décline en 3 axes principaux : **grossesse, accouchement** (période d'exposition maximale du fœtus au VIH) **nouveau-né'**

Les recommandations résumées ci-dessous sont celles du **rapport Morlat (valable de 2015 à ce jour)**, les **différences** avec celles du **rapport Yeni (valable de 2008 à 2015)** sont précisées en **italique**, lorsqu'il y en a.

#### GROSSESSE

Le concept fondamental est d'utiliser un **traitement antirétroviral dans tous les cas, le plus tôt possible** avec pour **objectif** l'obtention d'une **charge virale indétectable (< 50 copies/ml)**. C'est le plus important des trois volets

Les contacts entre professionnels doivent se faire lors d'une RCP, ou à défaut par correspondance entre professionnels. Des **consultations** sont **recommandées** de façon **mensuelle** avec **l'obstétricien** et avec le **clinicien du VIH**, comportant un **suivi biologique**

#### La femme enceinte est déjà sous traitement

C'est la situation la plus fréquente aujourd'hui (76 % dans l'EPF en 2014).

Lorsque le traitement est efficace (charge virale plasmatique < 50 copies/ml) et bien toléré, il n'y a pas lieu de l'interrompre. Aucun changement n'est nécessaire si les ARV utilisés font partie des traitements de première intention chez la femme enceinte

#### Cas de la femme enceinte qui ne reçoit pas encore de traitement antirétroviral :

Au vu des données actuelles, les experts recommandent de **débuter le traitement le plus tôt possible**, de préférence avant la conception ou dès le 1<sup>er</sup> trimestre, sauf situations particulières.

#### Prise en charge tardive

Qu'il s'agisse d'une femme **non ou mal suivie, dépistée tardivement**, ou **non traitée**, ces **situations à haut risque** nécessitent la **mise en route rapide d'un traitement** dont le degré d'urgence dépend du terme. Le suivi doit être rapproché, ce d'autant qu'il s'agit souvent d'un contexte de précarité sociale et/ou psychologique.

- un court délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant pour accepter l'accouchement par voie basse et il faut donc **proposer une césarienne avec perfusion de zidovudine et un renforcement de la prophylaxie chez l'enfant**
- en cas de **dépistage** par un test VIH rapide **pendant le travail**, **une perfusion de zidovudine doit être associée à l'administration de névirapine en monodose** chez la mère. Cette option

de prévention de la transmission mère-enfant, validée dans des pays en développement, est réservée en France aux **situations où la prévention n'a pu être réalisée en cours de grossesse.**

Dans tous les cas où le traitement est débuté trop tardivement pour obtenir un contrôle virologique, il est recommandé de réaliser une césarienne sous perfusion de zidovudine et d'intensifier le traitement post- exposition par une trithérapie chez l'enfant

### **Défaut de contrôle virologique**

Lorsque la charge virale maternelle reste **> 50 copies/mL autour de 36 SA** chez une femme qui a débuté le traitement antirétroviral pendant sa grossesse, il faut tenter d'optimiser le traitement.

Le suivi ultérieur de la charge virale doit être rapproché et les indications de la césarienne discutées, **la perfusion de zidovudine et l'intensification de la prophylaxie néonatale seront à discuter selon le niveau et l'évolution de la charge virale**

### **Primo-infection pendant la grossesse**

Le **risque de transmission est très élevé**, compte tenu du haut niveau de charge virale. Cette situation impose la mise en place **immédiate d'une combinaison antirétrovirale puissante**, sans attendre le résultat du test génotypique de résistance.

### **Suivi du traitement antirétroviral pendant la grossesse**

Le suivi biologique a été simplifié depuis les recommandations antérieures, mais il doit être **rapproché** par rapport au suivi d'une FVVIH non enceinte :

- **Mesure de l'ARN-VIH plasmatique tous les mois pour évaluer l'observance et l'efficacité** du traitement ; **la charge virale à 34-36 semaines d'aménorrhée permet de décider du mode d'accouchement.** *Avant 2015 le suivi était mensuel si le traitement était initié ou modifié en cours de grossesse. Il était trimestriel puis mensuel à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse pour les FVVIH dont le traitement était efficace et bien toléré.*

## **ACCOUCHEMENT**

Le groupe d'experts recommande donc de **ne pas utiliser de perfusion de zidovudine** lorsque la charge virale est **< 50 copies/mL au bilan de 34-36 SA**, sauf complication obstétricale.

*Avant 2015, la perfusion de Zidovudine était toujours recommandée, quelque soit la charge virale.*

Les **complications obstétricales** au cours desquelles il faut envisager une **perfusion de zidovudine** sont les **chorioamniotites**, les **hémorragies antépartum**, l'**accouchement prématuré**. La consigne pour l'équipe obstétricale est **d'administrer cette perfusion d'AZT en cas de doute.**

L'indication de la **névirapine intra-partum** se **limite aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement.**



*La seule modification apportée après 2015 est la diminution de posologie de la Zidovudine, de 2 mg/kg de dose de charge puis 1mg/kg/h de dose d'entretien à 1mg/kg de dose de charge et 0,5 mg/kg/h de dose d'entretien, après étude de pharmacodynamique ayant mis en évidence un surdosage chez les nouveau-nés.*

### **Choix du mode d'accouchement**

Il est impossible de définir un seuil de charge virale au-dessus duquel la césarienne programmée peut être bénéfique, ce qui explique la divergence entre les diverses recommandations internationales.

Les données de l'EPF ne montrent pas de réduction de la TME en cas de césarienne programmée pour des charges virales < 1 000 copies/mL, mais le risque de TME de façon générale augmente dès lors que la charge virale est détectable.

Les recommandations françaises depuis 2015 sont : **En cas de charge virale >400 copies/mL, une césarienne est recommandée à 38-39 SA.** En cas de **charge virale < 50 copies/mL** (situation la plus courante), l'accouchement par **voie basse** est recommandé (en l'absence de contre-indication obstétricale). Lorsque la **charge virale** plasmatique est **entre 50 et 400 copies/ml à 36 SA**, une **discussion au cas par cas** est nécessaire.

En cas de diagnostic tardif, une **courte hospitalisation** en maternité peut être bénéfique. Dans tous les cas, un **contrôle rapproché de charge virale** doit être réalisé après 10 jours (couplé à un dosage d'ARV). Si la charge virale est **devenue < 50 copies/mL**, la **voie basse sera acceptée**. Si elle reste entre 50 et 400 copies, la décision finale du mode d'accouchement doit tenir compte de la valeur exacte et de la tendance évolutive de la charge virale, de l'évaluation de l'observance, des conditions obstétricales et de l'avis de la femme après information.

*Avant 2015, les recommandations conseillaient une césarienne programmée en cas de prise en charge tardive au 8<sup>ème</sup>-9<sup>ème</sup> mois.*

Dans les deux rapports d'experts, aucun bénéfice de la césarienne n'est démontré une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. Chez une femme dont la charge virale est mal contrôlée en début de travail ou après une rupture prématurée des membranes, la décision d'une césarienne en urgence semble justifiée seulement si l'accouchement ne paraît pas proche.

### **Rupture prématurée des membranes**

**À terme** : extraction conseillée par **déclenchement** si les conditions obstétricales et virologiques sont favorables, césarienne si charge virale non contrôlée ou si conditions obstétricales défavorables.

**A partir de 34 SA**, les experts recommandent le **déclenchement ou la césarienne**, car les conséquences pour l'enfant d'une éventuelle infection par le VIH sont supérieures à celles de la prématurité modérée. **Avant 34 SA, plus le terme est précoce**, plus il est légitime de **retarder** la naissance pour **éviter une grande prématurité**.

## NOUVEAU-NE

Les objectifs de cette prise en charge sont :

- 1) poursuivre et si besoin adapter la prévention de la TME dans sa phase postnatale par l'utilisation des antirétroviraux pendant les premières semaines de vie ;
- 2) poser le diagnostic de non-infection ou au contraire d'infection du nourrisson, le plus rapidement possible ;
- 3) dépister à court, moyen et long terme la toxicité des antirétroviraux auxquels le nouveau-né a été exposé.

### Nouveau-né à terme à faible risque d'infection

Sont inclus : les **nouveau-nés à terme** dont les **mères ont reçu un traitement antirétroviral efficace** durant la grossesse avec une **charge virale plasmatique à l'accouchement < 400 copies/mL (24)** et dont l'accouchement s'est déroulé **sans complication**. *Avant 2015, étaient définis comme à faible risque les nouveau-nés à terme dont les mères avaient une charge virale à l'accouchement < 1000 copies/ml.*

La **zidovudine** pendant **4 semaines** est le traitement préventif le plus utilisé. Chez le nouveau-né à terme, le traitement doit être débuté le plus tôt possible **dans les 12 premières heures de vie**, par voie orale. Depuis 2015, le groupe d'expert recommande la névirapine en prophylaxie pendant 2 semaines au même titre que la zidovudine chez le nouveau-né à faible risque d'infection. Son profil favorable de toxicité sur une courte période d'administration (92) et sa facilité d'administration en une monoprise journalière chez le nouveau-né plaident en faveur de son utilisation en première ligne de prophylaxie,

*Avant 2015, la durée de traitement conseillée était de 6 semaines.*

### Nouveau-né à terme avec risque élevé d'infection : renforcement du traitement préventif

- **recommandé** si la **mère n'a pas reçu de prévention** durant la grossesse ;
- **recommandé** si le traitement pendant la grossesse a été d'une **durée insuffisante** pour contrôler la charge virale en fin de grossesse (prise en charge tardive) et/ou si l'**ARN VIH plasmatique maternel est  $\geq 400$  copies/mL** à l'accouchement. *Avant 2015 cette limite était de 1000 copies/ml.*
- **discuté**, en cas de facteur de risque concernant les conditions d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, chorioamniotite, hémorragie, blessure du nouveau-né durant l'extraction). La décision doit être prise au cas par cas, car ces facteurs n'ont pas été réévalués depuis l'utilisation des trithérapies chez les mères. Toutefois, **même en cas de charge virale maternelle indétectable**, les experts recommandent un **renforcement** du traitement postnatal en cas **d'hémorragie obstétricale anténatale** ou de **blessure du nouveau-né pendant l'extraction**.

### Schémas de renforcement

Chez le **nouveau-né à terme**, deux schémas sont proposés :

- **le choix préférentiel est : zidovudine pendant quatre semaines + lamivudine pendant quatre semaines + névirapine** en une prise journalière pendant **deux semaines**.
- **de manière exceptionnelle après contact avec un centre expérimenté**, en cas de notion de virus résistant à la névirapine chez la mère : **zidovudine + lamivudine + lopinavir/r pendant quatre semaines** avec les difficultés d'administration et de tolérance que peut poser le lopinavir/r et donc la nécessité d'une extrême prudence lors de l'utilisation de cette molécule.

*Avant 2015, la durée de traitement recommandé était de 6 semaines.*

Le traitement est à **débuter le plus tôt possible après la naissance et impérativement avant 48-72 h** de vie. Au-delà, la mise en place d'un traitement renforcé sera discutée au cas par cas mais perd probablement de son intérêt.

### Nouveau-né prématuré

#### Nouveau-né prématuré à faible risque d'infection - précautions d'utilisation des antirétroviraux

Chez le nouveau-né prématuré de **plus de 1 000 grammes (gr)**, le **schéma de prophylaxie** par la zidovudine sera **identique à celui du nouveau-né à terme**. Une adaptation de posologie est faite en dessous de 1000g, après observation fréquente de surdosages et entérocolites ulcéro-nécrosantes.

En l'absence de données suffisantes chez le nouveau-né prématuré, la **névirapine n'est pas recommandée en première ligne** en alternative de la zidovudine dans le contexte d'un faible risque d'infection.

#### Indications et schémas de renforcement

L'analyse des données de la cohorte EPF suggère un **risque plus élevé** dès que la **charge virale plasmatique maternelle** à l'accouchement **dépasse 500 copies/mL** pour les **prématurés de moins de 33 SA**.

Chez le prématuré ayant un risque élevé d'infection (*Cf.* indications de renforcement chez le nouveau-né à terme), le traitement recommandé est le même que chez le nouveau-né à terme (sauf si voie orale impossible). Durée totale de traitement : 4 semaines.

*Avant 2015, la durée de traitement recommandée était de 4 à 6 semaines.*

#### Prise en charge du nouveau-né en salle de travail - allaitement - vaccinations

##### Prise en charge en salle de travail

À la naissance, un **bain du nouveau-né** est proposé, bien que son efficacité préventive n'ait jamais pu être évaluée de façon satisfaisante.

##### Allaitement

L'allaitement artificiel reste toujours en 2017 la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale.

## Vaccinations

Le groupe d'experts recommande l'application sans retard du calendrier vaccinal en vigueur en le **renforçant** par une injection **supplémentaire à 3 mois de vaccin anti-pneumococcique conjugué** (schéma de vaccination de **type 3+1** à 2, 3, 4 et 11 mois).

*Avant 2015, le renforcement anti-pneumococcique ne figurait pas dans les recommandations.*

## Diagnostic de l'infection à VIH chez le nouveau-né et le petit enfant

Le diagnostic virologique repose sur la détection du génome viral puisque la présence d'anticorps maternels **empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois**. La recherche du virus peut se faire par **PCR ARN ou ADN**. La sensibilité diagnostique de ces deux marqueurs est équivalente en l'absence de traitement.

Pour poser le diagnostic d'infection à VIH chez le nouveau-né, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs.

Pour affirmer l'absence d'infection, il faut **deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois** dont **l'un réalisé au moins un mois après arrêt du traitement prophylactique de l'enfant**, et ce quelle que soit la durée réelle du traitement et quelle que soit la méthode utilisée.

Cf tableau 1 pour connaître le calendrier de suivi biologique de l'enfant.

## Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse

La toxicité de la zidovudine est essentiellement d'ordre hématologique (anémie, neutropénie) ; des perturbations des enzymes hépatiques, pancréatiques et musculaires sont aussi observées.

Biologiquement, la **surveillance est hématologique et biochimique, à la naissance puis à M1, M3, M6, M12, M18-24 (Cf tableau 1)**

**Tout événement clinique inexplicé**, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie, d'une **déclaration** au centre de pharmacovigilance régional ainsi qu'au centre de coordination de l'EPF pour les nourrissons inclus dans l'EPF.

**Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois**

**Tableau 1: tableau de suivi biologique des enfants nés de mères porteuses du VIH, de la naissance à l'âge de 2ans**

EXAMENS	CORDON	J0-J3	M1	M3	M6	M12	M18 à 24
ARN-VIH et/ou ADN-VIH		X	X	X	X		
Sérologie VIH							X
NFS - Plaquettes		X	X	X	X	X	X
ASAT, ALAT		X	X	X	X	X	X
Lipase		X	X	X			X
Ionogramme		X	X	X			X
Urée, créatinine		X	X	X			X
Calcium, phosphore		X	X	X			X
Lactates			X	X	X*		X*
CPK - LDH			X	X	X*		X*
Bilirubine**	X						

## ANNEXE 2

## FICHE DE LIAISON MERE-ENFANT

Données maternelles :A compléter en consultation :

Adresse : .....

.....

Tel. Mobile : ..... Tel. Fixe : .....

Nationalité : ..... Origine géographique : .....

Dates des précédents accouchements et villes de naissance :

1- ..... Ville : .....

2- ..... Ville : .....

3- ..... Ville : .....

4- ..... Ville : .....

5- ..... Ville : .....

Date de découverte de séropositivité : .....

Mode de contamination supposé :  Hétérosexuel  Toxicomanie  Autre :

Traitements reçus au cours de la grossesse :

.....

Observance :  Bonne  MauvaiseToxicomanie :  Tabagisme ; nombre cigarettes /jour : ..... Alcoolisme ; nombre de verres / jour : .....  Autre ; précisez : .....

Charge virale 34-36 SA ou dernière connue à la consultation et date : .....

Conduite à tenir à l'accouchement (voie et traitement conseillé) : .....

A compléter en salle de naissance :

Date et heure d'accouchement : .....

Dernière charge virale connue avant accouchement + date : .....

Mode d'accouchement :  AVBNI  Manœuvres instrumentales : ..... Césarienne programmée ; motif : ..... Césarienne en urgence ; motif : .....

Complications obstétricales :  Hémorragie antépartum  Chorio-amnionite

Blessure nouveau-né  RPM ; durée : .....

Traitements reçus au cours de l'accouchement : .....

Terme naissance : .....SA Poids : .....kg Taille : .....cm PC : .....cm

APGAR : 1min : ..... 5min : ..... 10min : .....

pH artériel : .....

Pathologies éventuelles : .....

A compléter en suites de couches :

Traitements reçus par le nouveau-né ; posologies ; date et heure du traitement :

.....  
 .....

Hospitalisation néonatale :  Oui ; motif et service : .....

Non

Charge virale maternelle à l'accouchement : .....

Informations données sur contre-indication allaitement :  Oui  Non

Traitement anti-allaitement donné :  Oui  Non

Enfant reconnu :  Oui  Non

Nom du père (si disponible) : .....

Partage de l'information sur l'infection VIH de la mère :  Oui  Non

Rappel :

La mention de l'infection de la mère **ne doit en aucun cas figurer sur le carnet de santé** de l'enfant qui ne constitue pas un dossier médical confidentiel

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.



**PALLARA-SIRVEN Sarah**

**Sujet de thèse :** Étude descriptive de la prise en charge des femmes vivant avec le VIH et leurs enfants en Martinique entre 2010 et 2018, de la conception jusqu'à l'âge de 2 ans.

**Thèse :** Médecine **Qualification :** Pédiatrie

Université des Antilles, année 2019-2020

**Numéro d'identification :** 2020ANTI0573

**Mots clés :** VIH, transmission mère-enfant, évaluation des pratiques professionnelles

**Bref résumé de la thèse :**

**Introduction :** La prévention de la transmission du virus du VIH de la mère à l'enfant est un domaine ayant beaucoup progressé au cours des 20 dernières années. L'hypothèse de la recherche était qu'il existerait des écarts aux recommandations nationales dans la prise en charge des couples mères porteuses du VIH et leurs enfants en Martinique. L'objectif principal était de décrire la fréquence des mères contrôlées sur le plan virologique au moment de l'accouchement et la comparer aux données nationales. Les objectifs secondaires étaient de décrire les traitements maternels et pédiatriques reçus en per-partum et déterminer s'ils étaient adaptés ainsi que de décrire le suivi des enfants jusqu'à l'âge de 2 ans.

**Matériels et méthodes :** Étude épidémiologique descriptive rétrospective, monocentrique, de cohorte sur l'amélioration de la qualité des soins. L'étude portait sur des femmes vivant avec le VIH suivies en Martinique, ayant accouché entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2010 et le 1<sup>er</sup> Janvier 2018.

**Principaux résultats :** Sur 88 couples mères-enfants éligibles, 64 ont été étudiés. Le contrôle virologique des mères était obtenu dans 73% des cas au moment de l'accouchement. Chez les femmes à haut risque de transmission du virus, 40% n'ont pas reçu de renforcement thérapeutique à l'accouchement. Sur le plan pédiatrique, 100% des enfants à haut risque ont reçu un renforcement thérapeutique adapté, 67% ont bénéficié d'un nombre de consultations de suivi conforme aux recommandations sur 2 ans, la fréquence de perdus de vue était de 33%.

**Conclusion :** Il s'agit de la première étude du genre sur la filière VIH mère-enfant en Martinique où les données maternelles et pédiatriques sur le long terme sont étudiées. Du côté maternel, le contrôle virologique à l'accouchement en dessous de la moyenne française, pourrait être amélioré en renforçant l'observance thérapeutique des mères. Du côté pédiatrique, l'absence de suivi conforme dans le temps et le nombre important de perdus de vue soulève la problématique de l'absence de filière dédiée à leur suivi.

**Jury :** Président : Monsieur le Professeur ELENGA Narcisse  
Monsieur le Professeur CABIE André  
Monsieur le Professeur CESAIRE Raymond  
Monsieur le Docteur VOLUMENIE Jean-Luc †  
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur HATCHUEL Yves