

2005



Organisation
mondiale de la Santé

Programme VIH/SIDA

Renforcer et étendre les systèmes de santé pour lutter contre le VIH/SIDA

MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX POUR TRAITER LA FEMME ENCEINTE ET PRÉVENIR L'INFECTION À VIH CHEZ L'ENFANT

VERS UN ACCÈS UNIVERSEL

Recommandations pour une
approche de santé publique

Version 2006

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Médicaments antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez l'enfant : vers un accès universel : recommandations basées sur une approche de santé publique. – Version 2006.

"... Charles Gilks (Département du VIH/SIDA) qui a assuré la coordination générale de ce travail" – Remerciements.

1. Agents antirétroviraux - pharmacologie. 2. Infection à VIH – thérapeutique. 3. Infection à VIH - prévention et contrôle.
4. Transmission verticale maladie - prévention et contrôle. 5. Femmes enceintes. 6. Nourrisson. 7. Ligne directrice.
I. Gilks, Charles. II. Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 259466 9

(NLM classification: WC 503.2)

© Organisation mondiale de la Santé 2007

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les dispositions voulues pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent que les auteurs cités nommément.

Imprimé en Suisse

**MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX POUR
TRAITER LA FEMME ENCEINTE ET PRÉVENIR
L'INFECTION À VIH CHEZ L'ENFANT**

VERS UN ACCÈS UNIVERSEL

Recommandations pour une
approche de santé publique

Version - 2006



**Organisation
mondiale de la Santé**

REMERCIEMENTS

Cette publication est un des trois directives relatives à la prise en charge de l'infection à VIH chez l'adulte, chez l'enfant et la prévention de la transmission mère-enfant du VIH, publiées simultanément par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et ses partenaires. Ces recueils présentent une série de recommandations relatives à l'utilisation des médicaments antirétroviraux (ARV) basées sur le travail d'un groupe d'experts qui ont participé à plusieurs consultations techniques sur l'utilisation des médicaments ARV pour le traitement de la femme enceinte et la prévention de l'infection à VIH chez le nourrisson et le jeune enfant.

L'OMS remercie :

Lynne Mofenson (PAMA Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health) pour sa contribution et son soutien exceptionnels.

Roger Shapiro (Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Etats-Unis), **Graham Taylor** (Imperial College, National Centre for Human Retrovirology, St Mary's Hospital, Londres, Royaume Uni), **François Dabis** (ANRS/INSERM, Université Victor Segalen, Bordeaux 2, France), **Dorothy Mbori-Ngacha** (Global AIDS Program, CDC, Kenya), **Elaine Abrams** (Columbia University, Mailman School of Public Health, New York, Etats-Unis), **Lynn Elizabeth Collins** (HIV/AIDS Branch, UNFPA, New York, Etats-Unis), **Aletty Pinel** (UNFPA, Etats-Unis), **James McIntyre** (Perinatal HIV-1 Research Unit, Hôpital Chris Hani Baragwanath, Johannesburg, Afrique du Sud), **Ellen Piwoz** (Academy for Educational Development, Washington, DC, Etats-Unis), **Stephen Amolo** (National Empowerment Network of People Living with HIV/AIDS in Kenya, Kenya), **Ngashi Ngongo** (Section santé, UNICEF, New York, Etats-Unis), **Chewe Luo** (Division des programmes de santé, UNICEF, New York, Etats-Unis), **Catherine Wilfert** (Pediatric AIDS Foundation, Etats-Unis), **Anne Esther Njom Nlend** (Comité de lutte contre le SIDA, Section de soutien à la santé, Yaoundé, Cameroun), **George P'Odwon Obita** (Ministry of Local Government, Botswana), **Gangakhedkar Raman** (National AIDS Research Institute, Inde), **Valdiléa G. Veloso** (Fondation Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brésil), **Nathan Shaffer** (Centers for Diseases Control, Atlanta, Etats-Unis), **Moazzem Hossain** (Section nutrition, UNICEF, New York, Etats-Unis), **Matthew Barnhart** (USAID, Washington DC, Etats-Unis), **Catherine M. Wilfert** (Recherche et programmes, Elisabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Etats-Unis), **Siripon Kanshana** (Bureau de la promotion de la santé, Département de la santé, Ministère de la santé publique, Thaïlande), **Mary-Glenn Fowler** (Centers for Diseases Control and Prevention, Branche épidémiologie, Division de la prévention du VIH/SIDA, Atlanta, Etats-Unis), **Marc Lallemand** (Département de la biologie du cancer, Harvard School of Public Health, Thaïlande), **Leonardo Palombi** (Programme DREAM, Italie), **Elisabeth Madraa** (Directeur de programme, National AIDS/STD Control Programme, Ministère de la santé, Kampala, Ouganda), **Matthews Mathai** et **Juliana Yartey** (Département « Pour une grossesse à moindre risque », OMS, Genève, Suisse) pour leur participation à la consultation technique et à la réunion de consensus sur les Recommandations de l'OMS sur les médicaments antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez l'enfant.

Les membres du personnel de l'OMS qui ont contribué à la rédaction de ces recommandations : **Tin Tin Sint**, **Kim Dickson**, **Peggy Henderson**, **Ekaterina Filatova**, **Isabelle de Vincenzi**, **Tim Farley**, **Siobhan Crowley**, **Marco Vitoria**, **Silvia Bertagnolio** et **Inam Chitsike**.

Charles Gilks (Département du VIH/SIDA) qui a assuré la coordination générale de ce travail, avec le soutien technique de **René Ekpini**, **Philippe Gaillard** et **Matthew Chersich** (International Centre for Reproductive Health, Kenya).

TABLE DES MATIÈRES

ABREVIATIONS ET ACRONYMES	6
I. INTRODUCTION	7
II. OBJECTIFS DES DIRECTIVES	10
III. DÉVELOPPEMENT DES DIRECTIVES.....	11
IV. PRINCIPES DIRECTEURS.....	13
1. Une approche de santé publique pour accroître l'accès aux services de PTME	13
2. L'approche stratégique globale de l'OMS pour la prévention du VIH chez les nourrissons et les jeunes enfants.....	13
3. Intégrer les interventions de PTME aux services de Santé maternelle et infantile.....	14
4. La santé de la femme est la première priorité à prendre en considération dans la prise de décision pour l'initiation d'un traitement ARV pendant la grossesse	16
5. Des schémas prophylactiques d'ARV plus efficaces sont nécessaires pour l'élimination de l'infection à VIH chez les nourrissons et les jeunes enfants	16
V. EVALUATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES FEMMES IDENTIFIÉES COMME ÉTANT INFECTÉES PAR LE VIH.....	18
VI. GROSSESSE SURVENANT CHEZ UNE FEMME SOUS TRAITEMENT ARV	21
VII. FEMME ENCEINTE AVEC INDICATION DE TRAITEMENT ARV	23
1. Traitements à base d'inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse	24
2. Traitements à base d'inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse	24
3. Femme qui se présente à un stade avancé de la grossesse ou au cours du travail.....	26
4. Traitement du nourrisson.....	26
VIII. PROPHYLAXIE ARV POUR PRÉVENIR L'INFECTION À VIH CHEZ LE NOURRISSON.....	28
1. Protocole de prophylaxie par ARV pour prévenir l'infection à VIH chez l'enfant pour une femme vue pendant la grossesse	32
2. Femme vivant avec le VIH qui est en travail et qui n'a pas reçu de prophylaxie ARV	35
3. Enfant né de mère vivant avec le VIH n'ayant pas reçu d'ARV pendant la grossesse et pendant l'accouchement.....	37
IX. INNOCUITÉ DES ANTIRÉTROVIRAUX POUR LA FEMME ENCEINTE ET SON ENFANT	46
1. Innocuité des ARV utilisés pour traiter la femme enceinte	46
2. Innocuité des ARV utilisés en prophylaxie pour prévenir l'infection à VIH chez les enfants.....	51
X. RESISTANCE AUX MEDICAMENTS APRES UNE PROPHYLAXIE ARV POUR PRÉVENIR L'INFECTION À VIH CHEZ LE NOURRISSON.....	53
1. Informations préliminaires	53
2. Prévention de la résistance à la NVP	54
3. Conséquences des résistances aux médicaments	55
XI. SITUATIONS PARTICULIÈRES.....	58
1. Femme enceinte vivant avec le VIH et présentant une anémie.....	58
2. Femme enceinte vivant avec le VIH et présentant une tuberculose active	60
3. Prise en charge de la femme enceinte vivant avec le VIH et consommatrice de drogues injectables.....	59
4. Femme enceinte présentant une infection à VIH-2	61
5. Femme présentant une infection primaire au cours de la grossesse.....	63
XII. PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DU VIH AU COURS DE L'ALLAITEMENT PAR LES ANTIRÉTROVIRAUX.....	64
ANNEXES	66
RÉFÉRENCES	80

TABLEAU 1. Gradation des recommandations et niveau de preuve.....	12
TABLEAU 2. Recommandations pour commencer un traitement par ARV chez la femme enceinte en se basant sur le stade clinique et en fonction de la disponibilité des marqueurs biologiques.....	19
TABLEAU 3. Schémas thérapeutiques ARV de première intention recommandés pour traiter la femme enceinte et pour la prophylaxie chez le nourrisson.....	24
TABLEAU 4. Les différentes approches pour choisir un traitement ARV pour une femme enceinte qui a une numération des CD4 entre 250 et 350 cellules/mm ³ et qui a une indication de mise sous traitement.....	25
TABLEAU 5. Schémas prophylactiques par ARV recommandés pour les femmes enceintes qui ne sont pas encore éligibles pour le TAR.....	29
TABLEAU 6. Différentes approches pour l'utilisation de la prophylaxie antirétrovirale pour prévenir l'infection à VIH chez l'enfant.....	38
TABLEAU 7. Prophylaxie ARV de la PTME pour une femme vivant avec le VIH qui n'a pas reçu de traitement ni de prophylaxie antepartum.....	40
TABLEAU 8. Prophylaxie ARV de la PTME pour un enfant né de mère vivant avec le VIH qui n'a pas reçu de traitement ni de prophylaxie antepartum et intrapartum.....	42
TABLEAU 9. Dose de médicaments utilisés dans les schémas prophylactiques de prévention de la transmission mère-enfant du VIH.....	43
TABLEAU 10. Schémas thérapeutiques par ARV pour le traitement des femmes qui ont préalablement reçu un schéma prophylactique pour la PTME contenant de la NVP-DU.....	56
TABLEAU 11. Protocole ARV de prophylaxie de la PTME pour une femme uniquement infectée par le VIH-2.....	62
FIGURE 1. Services globaux pour la prévention de la TME : femmes vues au cours de la grossesse.....	66
FIGURE 2. Ensemble de services pour la prévention de la TME : femmes vues pendant le travail.....	67

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ABC	Abacavir
ARV	Antirétroviral
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
AZT	Azidothymidine
CDI	Consommateur/consommation de drogues injectables
ddl	Didanosine
d4T	Stavudine
EFV	Efavirenz
fos-APV/r	Fosamprenavir/ritonavir
FTC	Emtricitabine
IDV	Indinavir
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de la protéase
IST	Infection sexuellement transmissible
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
NFV	Nelfinavir
NVP	Névirapine
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
PTME	Prévention de la transmission mère-enfant
RIF	Rifampicine
NVP-DU	Névirapine en dose unique
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SMI	Santé maternelle et infantile
SQV/r	Saquinavir/ritonavir
TB	Tuberculose
TDF	Ténofovir
3TC	Lamivudine
TME	Transmission mère-enfant
TAR	Traitement antirétroviral
UNGASS	Session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations Unies sur le VIH/SIDA
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

I. INTRODUCTION

La pandémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est l'une des plus graves crises sanitaires à laquelle le monde doit aujourd'hui faire face. Depuis 1981, le SIDA a causé la mort de plus de 25 millions de personnes. On estime que 38,6 millions de personnes (dont 2,3 millions d'enfants) vivent aujourd'hui avec le VIH (1). Depuis 1999, la durée de vie moyenne a diminué dans 38 pays, et ce essentiellement du VIH. Dans les pays les plus touchés, la durée de vie moyenne est à présent de 49 ans - c'est 13 ans de moins par rapport à une situation sans SIDA (2). Ce sont surtout les femmes et les enfants qui subissent le plus les conséquences de cette pandémie et chez qui les taux de nouvelles infections et de décès sont les plus élevés. Pour la seule année 2005, on estimait à 540 000 le nombre d'enfants nouvellement infectés par le VIH, dont environ 90% résident en Afrique subsaharienne (1).

La transmission mère-enfant du VIH (TME) est la principale cause d'infection à VIH chez l'enfant. La TME peut survenir au cours de la grossesse, au cours du travail et de l'accouchement ou au cours de l'allaitement maternel. En l'absence de toute intervention et sans allaitement maternel, le risque de TME est de 15 à 30%. L'allaitement maternel par une mère vivant avec le VIH augmente ce risque de 5 à 20%, le risque total de TME atteignant alors 20 à 45% (3). Ce risque peut être réduit à moins de 2% par l'utilisation d'un paquet d'interventions comportant : la prophylaxie antirétrovirale (ARV) prise par la mère pendant la grossesse et le travail, et par l'enfant pendant les premières semaines de vie ; interventions obstétricales telles que l'accouchement par césarienne élective (pratiquée avant le début du travail et avant la rupture des membranes) ; et absence totale d'allaitement maternel (4-6). Grâce à ces interventions, les nouveaux cas d'infection par le VIH chez l'enfant deviennent maintenant de plus en plus rares dans de nombreux pays, notamment les pays riches.

En situation de ressources limitées, la césarienne élective est rarement faisable et il est presque inacceptable et souvent risqué de ne pas allaiter. Dans de telles situations, les efforts visant à prévenir l'infection à VIH se sont initialement concentrés sur la réduction de la TME pendant le travail et l'accouchement, qui représente un à deux tiers du risque total de transmission, selon si la mère allaite ou non. Pour accroître l'efficacité des programmes de prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME), de nombreux pays durement touchés par l'épidémie ont récemment adopté des schémas prophylactiques d'ARV plus efficace initiés au cours troisième trimestre de grossesse, le risque de transmission au cours de la grossesse et de l'accouchement étant alors réduit à 2 à 4% (8,9). Malgré l'utilisation de ces schémas prophylactiques, les nourrissons restent toujours exposés à un risque important d'infection au cours de l'allaitement maternel. Des recherches sont en cours pour évaluer différentes méthodes de prévention de la transmission du VIH par cette voie (10).

Au cours de ces dernières années, on a assisté à une mobilisation politique et communautaire sans précédent, allant de pair avec de nouvelles opportunités de financement et la relance d'une approche de santé publique. Des efforts considérables ont été faits pour mettre en œuvre et accroître la couverture des programmes de PTME. Il a été démontré que ces programmes sont faisables, acceptables et d'un rapport coût efficacité avantageux. Mais malgré certaines avancées, ils n'ont toujours pas été mis en œuvre à grande échelle en situation de ressources limitées (11). Le passage de projets financés par des donateurs vers des programmes nationaux reste lent. La majorité des pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires n'ont pas atteint les objectifs fixés en juin 2001 lors de la Session extraordinaire de l'Assemblée générale des

Nations Unies sur le VIH/SIDA (UNGASS). En 2005, seulement 9% des femmes enceintes vivant avec le VIH ont reçu une prophylaxie de la PTME (11). Comme pour les autres services ayant rapport avec le VIH, il y a cependant de grandes variations en matière de couverture. Au Botswana par exemple, plus de 50% des femmes enceintes vivant avec le VIH bénéficient actuellement des services de prévention. Certains pays d'Europe de l'Est et d'Amérique latine ont également atteint de bons niveaux de couverture.

Il est urgent d'augmenter l'accès à des programmes globaux de prévention de l'infection à VIH chez le nourrisson et le jeune enfant. Pour les femmes, ces programmes sont un point d'entrée privilégié pour accéder aux services dont elles ont besoin à la fois pour améliorer leur santé et pour prévenir la transmission du VIH à leur enfant (12). Aujourd'hui, les pays ont une opportunité unique d'améliorer la couverture et l'efficacité des programmes de PTME, grâce à plusieurs initiatives qui ont récemment vu le jour. En juillet 2005, le groupe des Huit¹ a donné lors de ses sommets un nouveau souffle à la lutte contre la pandémie du VIH en s'engageant à un accès universel à la prévention, au soin et au traitement. A cet effet, ils ont publié un communiqué exceptionnel à travers lequel ils s'engagent véritablement sur un certain nombre de points, notamment sur le VIH/SIDA:

Nous mettrons tout en œuvre pour atteindre ces objectifs en ... nous travaillerons avec l'OMS, l'ONUSIDA et d'autres organismes pour développer et mettre en place un ensemble de services de prévention, de traitement et de soins afin qu'en 2010 nous nous rapprochions le plus possible de l'accès universel au traitement d'ici 2010 pour tous ceux qui en ont besoin, avec pour but qu'une génération sans VIH puisse voir le jour en Afrique et pour réduire de façon importante le nombre de personnes infectées par le VIH.

Au cours du Sommet des Nations Unies de septembre 2005, les Etats Membres de l'OMS ont réaffirmé leur soutien total à la mise en œuvre de la Déclaration d'Engagement faite lors de la Session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations Unies sur le VIH/SIDA (UNGASS) de 2001, et dont l'un des objectifs est la réduction de 50% de la proportion des enfants infectés par le VIH d'ici à 2010. Dans la suite directe de ces initiatives, l'Equipe spéciale interinstitutions sur la Prévention de l'infection à VIH chez les femmes enceintes, les mères et leurs enfants a organisé, du 1er au 3 décembre 2005 à Abuja au Nigeria, un forum rassemblant les principaux partenaires au niveau mondial afin de : (i) faire le point sur les progrès accomplis en vue d'atteindre les objectifs fixés lors de UNGASS concernant la prévention de l'infection à VIH chez les nourrissons et les jeunes enfants, et (ii) établir un consensus sur les actions prioritaires à mener pour atteindre un accès universel d'ici à 2010. Au cours du forum, les représentants des gouvernements, les agences multilatérales, les partenaires au développement, les représentants de la société civile, les institutions de recherche et les personnes vivant avec le VIH ont lancé un Appel à l'action pour une génération sans VIH et sans SIDA. Cet Appel à l'action témoigne de l'engagement et de la volonté politique des partenaires internationaux, des gouvernements et de la société civile à travailler ensemble pour accélérer la mise en place des actions nécessaires afin d'éliminer l'infection à VIH chez le nourrisson et le jeune enfant.

¹ Allemagne, Canada, Etats-Unis, Fédération de Russie, France, Italie, Japon, et Royaume Uni.

L'Appel à l'action d'Abuja : vers une génération sans VIH et sans SIDA

Les personnes présentes reconnaissent :

- *qu'il est maintenant prouvé que des programmes efficaces de prévention de la TME peuvent être mis en œuvre à grande échelle en situation de ressources limitées ;*
- *que chaque année, la TME est responsable de 15% des nouvelles infections et que l'élimination de l'infection chez les nourrissons et les jeunes enfants peut contribuer à renforcer la prévention du VIH en général ;*
- *que des efforts intensifs pour réduire la transmission mère-enfant du VIH et éliminer l'infection à VIH chez le nourrisson et le jeune enfant peuvent aussi contribuer à maintenir la cohésion familiale, à bénéficier aux communautés et à réduire la stigmatisation des personnes vivant avec le VIH ;*

et lancent un appel aux gouvernements, aux partenaires au développement, à la société civile et au secteur privé à se joindre à cet Appel à l'action, à rapidement soutenir les mesures nécessaires à l'élimination du VIH chez le nourrisson et le jeune enfant et à ouvrir ainsi la voie vers une génération sans VIH et sans SIDA.

BUT : *Élimination de l'infection à VIH chez le nourrisson et le jeune enfant, pour ouvrir dans le monde entier la voie vers une génération sans VIH et sans SIDA.*

Des consultations ont actuellement lieu dans les régions et dans les pays pour identifier les obstacles à l'accès universel, et ce qui doit être fait en pratique pour les surmonter. En mars 2006, une consultation rassemblant des représentants de 53 pays s'est tenue à Brazzaville en République du Congo ; elle a adopté l'Engagement de Brazzaville qui établit un programme d'actions pour accroître la réponse globale face au VIH en Afrique afin d'atteindre d'ici à 2010 un accès universel à la prévention du VIH, à son traitement, et à sa prise en charge ainsi qu'au soutien nécessaire.

Les implications de ces divers engagements, et conformément à l'Appel à l'action d'Abuja, sont que les gouvernements, avec l'appui des partenaires au développement et des bailleurs de fonds, doivent maintenant accroître leurs efforts en vue d'étendre rapidement la couverture des programmes de PTME, d'améliorer leur efficacité et d'œuvrer pour un accès universel pour tous ceux qui en ont besoin.

II. II. OBJECTIFS DES DIRECTIVES

Ces directives mises à jour sur les *Médicaments antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez l'enfant* rentrent dans le cadre l'Appel à l'action pour une génération sans VIH et sans SIDA. Ce document fait partie d'un ensemble de trois directives relatives au traitement antirétroviral (TAR) chez l'adulte, chez l'enfant et à la prévention de la transmission mère-enfant du VIH publiées simultanément par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et ses partenaires pour soutenir une approche de santé publique du traitement antirétroviral (TAR) en situation de ressources limitées². Il contient des recommandations sur l'utilisation des ARV chez la femme enceinte pour sa propre santé et pour prévenir l'infection à VIH chez le nourrisson et le jeune enfant. Ce document contient aussi un résumé des bases scientifiques de ces recommandations. Cette publication est plus particulièrement destinée à guider les responsables travaillant dans les Ministères de la santé dans l'utilisation des TAR chez la femme enceinte dont l'état de santé le nécessite, et dans la sélection des schémas prophylactiques ARV pour la PTME, en prenant en considération les besoins et les contraintes des systèmes de santé rencontrés dans différentes situations.

Les catégories de personnel ciblées par ces recommandations sont en premier lieu les personnes impliquées dans la planification et les directeurs de programmes chargés des services de PTME et de TAR pour les femmes. Ces recommandations sont également utiles au personnel de santé impliqué dans les activités visant à la réduction de l'infection à VIH chez le nourrisson et le jeune enfant, et dans le traitement et la prise en charge des femmes vivant avec le VIH.

² Les autres recommandations sont: (i) *Traitement antirétroviral de l'infection à VIH de l'adulte et l'adolescent: vers un accès universel* (15); et (ii) *Traitement antirétroviral de l'infection à VIH du nourrisson et de l'enfant: vers un accès universel* (16) (dans ce document, les appellations respectives recommandations de l'OMS pour l'adulte et recommandations pédiatriques de l'OMS sont utilisées pour faire référence à ces documents).

III. DEVELOPPEMENT DES DIRECTIVES

Les premières recommandations de l'OMS sur l'utilisation des ARV pour la PTME ont été publiées en 2000 (13). Ces recommandations ont été mises à jour en 2004, avec l'adoption de schémas prophylactiques simplifiés et standardisés (14). Depuis lors, d'importantes données ont été publiées sur des schémas prophylactiques ARV plus efficaces, sur l'efficacité réelle des ARV pour prévenir la TME, sur la toxicité éventuelle des ARV chez la femme enceinte, sur les résistances pouvant apparaître après l'utilisation d'une prophylaxie ARV chez la femme et sur les implications de celles-ci sur les futures options de traitement. Une expérience considérable a aussi été acquise dans la mise en œuvre et le passage à l'échelle des programmes de PTME. Dans ce contexte, l'OMS a organisé les 28 et 29 juin 2005 à Genève en Suisse une Consultation Technique afin de passer en revue les nouvelles données disponibles et l'expérience des programmes, et d'actualiser les recommandations sur l'utilisation des ARV pour le traitement de la femme enceinte et pour la prévention de l'infection à VIH chez l'enfant. Les anciennes recommandations ont été évaluées en fonction de la situation actuelle où les ARV sont de plus en plus accessibles pour traiter les femmes enceintes et à des schémas prophylactiques très efficaces pour prévenir l'infection à VIH chez l'enfant.

Par ailleurs, il a été également fallu prendre en compte la nécessité d'harmoniser ces recommandations avec les recommandations OMS de traitement de l'adulte et de traitement pédiatrique, et de les simplifier pour en faciliter la mise en œuvre au niveau des pays. Les facteurs liés aux systèmes de santé ou aux patients eux-mêmes et pouvant entraver l'utilisation des interventions de PTME ou affecter la qualité des services fournis ont aussi été pris en considération. Il peut s'agir de la qualité des infrastructures de santé, de la disponibilité en ressources humaines ou financières, de l'accessibilité et de l'utilisation des services de santé tels que les services de soins prénatals, et de la proportion des accouchements assistés par du personnel qualifié. La consultation a également tenu compte de certains facteurs socioculturels et de certaines pathologies ou de certaines circonstances particulières pouvant influencer l'utilisation et la qualité des services.

Suite à la consultation de juin 2005, des directives préliminaires ont été préparées puis présentées à une réunion de consensus qui s'est tenue à Genève en Suisse les 18 et 19 mai 2006. Au cours de cette réunion, les données réunies depuis la Consultation de juin 2005 ont été passées en revue, et les directives ont été mises en cohérence avec l'engagement international pour un accès universel aux services de prévention du VIH, de soins, de traitement et de soutien, et avec l'Appel à l'action d'Abuja.

Les recommandations sont basées sur les résultats d'essais cliniques randomisés, d'études scientifiques de pointe concernant les options non en rapport avec le traitement, de cohortes observationnelles et sur l'avis d'experts (quand il n'y a pas de données disponibles ou que les données ne sont pas concluantes). La force des recommandations a été précisé pour aider les programmes nationaux à décider, en fonction de celle-ci, si chaque recommandation doit ou non être prise en considération (tableau 1).

Tableau 1. Gradation des recommandations et niveau de preuve

Force de la recommandation	Niveau de preuve scientifique
A. Recommandée – devrait être suivie B. A envisager – peut s’appliquer dans la plupart des situations C. Facultative	I. Au moins un essai randomisé contrôlé, avec des critères de jugements de type clinique, de laboratoire ou programmatique. II. Au moins une ou plusieurs études bien conçues et bien conduites, avec des critères de jugements de type clinique, de laboratoire ou programmatique. III. Données de cohorte observationnelle, et une ou plusieurs études cas-témoin ou analytiques bien conduites. IV. Avis d’expert sur la base d’autres données disponibles.

Sources : adapté de *The British HIV Association (BHIVA) treatment guidelines for 2005* (17) ; *Developing an evidence-based guide to community preventive services – methods* (18) ; *WHO Evidence Network* (19) ; *EBM guidelines : evidence-based medicine* (20).

Dans ce document, l’acronyme TAR désigne un schéma thérapeutique combinant trois ARV utilisé principalement pour améliorer la qualité de vie de l’enfant, de l’adolescent et de l’adulte vivants avec le VIH. On doit le différencier de la prophylaxie par ARV donnée pour la PTME, qui désigne l’utilisation d’ARV uniquement pour prévenir le risque de transmission.

IV. PRINCIPES DIRECTEURS

1. Une approche de santé publique pour accroître l'accès aux services de PTME

La prévention de l'infection à VIH chez le nourrisson et le jeune enfant est un domaine en évolution permanente, tant du point de vue scientifique que programmatique. Ces directives proposent une approche de santé publique basée sur les données scientifiques existantes et sur des résultats en cours de publication, et sur l'expérience des programmes venant de pays à revenus intermédiaires ou élevés. Ce choix d'une approche de santé publique a surtout été guidé par la volonté d'assurer, au niveau des populations, l'accès à des services de qualité, en proposant ce qui a été prouvé comme étant le meilleur standard de soin et qui peut aussi être mis en œuvre à grande échelle en situation de ressources limitées.

Les programmes de PTME doivent avoir pour objectif de fournir aux femmes enceintes vivant avec le VIH un TAR si elles ont besoin de traitement pour leur propre santé, ou dans le cas contraire, fournir une prophylaxie très efficace pour prévenir la TME. Ces directives pour une approche de santé publique ont été faites dans ce but, et pour aider les pays à développer des protocoles pratiques et standardisés. Ceux-ci doivent permettre la meilleure utilisation possible des ressources humaines et financières limitées, la simplification du suivi tant clinique que biologique, et la mise en œuvre de programmes viables et le plus efficace possible en prenant en considération les contraintes existantes.

Dans cette approche de santé publique, les programmes de PTME doivent être basés sur des schémas prophylactiques standardisés et sur des approches simplifiées convenant au plus grand nombre de femmes. Cette standardisation et cette simplification fondées sur des bases scientifiques facilitent l'extension et la gestion des programmes et de la formation, et l'acquisition de compétences. La prise en charge de cas spéciaux a également été prévue, comme par exemple celle d'une femme présentant une anémie sévère, une co-infection tuberculose et VIH ou une toxicité médicamenteuse.

2. L'approche stratégique globale de l'OMS pour la prévention du VIH chez les nourrissons et les jeunes enfants

Pour la prévention de l'infection à VIH des nourrissons et des jeunes enfants, l'OMS recommande une approche stratégique globale comprenant quatre composantes :

1. Prévention primaire de l'infection à VIH ;
2. Prévention des grossesses non désirées chez les femmes vivant avec le VIH ;
3. Prévention de la transmission des mères infectées à leurs enfants ;
4. Prise en charge, traitement et soins des mères infectées par le VIH, de leurs enfants et de leur famille (12).

Ces quatre composantes doivent être mises en œuvre pour maximiser l'efficacité des programmes et atteindre le but global qui est d'améliorer la santé maternelle et infantile (SMI) dans le contexte du VIH. Cette approche globale est basée sur la proposition systématique du conseil et du test VIH à toutes les femmes enceintes, sur la prophylaxie ARV pour la PTME et sur le conseil et le soutien en matière d'alimentation de l'enfant. À chacune des étapes, elle est appuyée par le TAR

et par les soins et le soutien aux femmes vivant avec le VIH, ainsi qu'à leurs enfants et leur famille (annexe 1). Dans cette stratégie, une attention particulière est portée aux services de prévention primaire à offrir aux femmes qui sont identifiées comme étant séronégatives (la majorité des femmes dans presque tous les cas) et au renforcement des liens avec les autres services de santé sexuelle et génésique, et notamment de planning familial. Après l'accouchement, une femme vivant avec le VIH qui choisit de ne pas allaiter, ou qui conduit un sevrage précoce, a tout particulièrement besoin de recevoir des conseils et des services en matière de planning familial, car dans ce cas la durée de l'aménorrhée liée à la lactation.

Là où les ressources sont limitées, les programmes de PTME ont rarement accordé suffisamment d'importance aux services à offrir aux femmes séronégatives. Ces femmes ont pourtant besoin d'accéder à des services de prévention primaire, et ce tout spécialement au cours de la grossesse et de l'allaitement, où elles sont alors plus à risque d'être infectées par le VIH à cause à la fois de facteurs biologiques et comportementaux (21,22). En fonction du contexte épidémiologique et socioéconomique, il faut identifier des approches novatrices pour prendre en charge, chez ces femmes et leurs partenaires, ces besoins en matière de prévention.

Ces recommandations se concentrent principalement sur les deux dernières composantes de la stratégie. D'autres recommandations couvrant les deux premières composantes sont également disponibles (23,24).

3. Intégrer les interventions de PTME aux services de Santé maternelle et infantile

Les programmes de prévention de l'infection à VIH chez le nourrisson et le jeune enfant offrent l'opportunité d'améliorer les soins de santé de la mère et de l'enfant et de renforcer les systèmes de santé qui y sont liés. L'amélioration de la qualité des services de SMI et l'intégration dans ces services d'une série d'interventions clés pour la PTME visent à assurer que les femmes : (1) aient un meilleur accès à une prise en charge de qualité, que ce soit en période anténatale, pendant le travail et l'accouchement ou en période postnatale, y compris au conseil et au soutien en matière d'alimentation de l'enfant ; (2) utilisent les services existants plus souvent et plus tôt au cours de leur grossesse qu'elles ne le font actuellement.

L'approche stratégique globale vise à répondre à la grande variété de besoins en matière de santé que peuvent présenter aussi bien les femmes que leurs enfants et leur famille. Selon cette approche, un ensemble d'interventions pour la PTME doit être mises en œuvre et faire partie intégrante des principaux services de SMI. Le dépistage et le conseil pour le VIH sont les composantes clé des programmes de PTME. Ils sont indispensables pour identifier les femmes qui peuvent bénéficier immédiatement ou dans le futur de soins et d'un TAR, ou des interventions de prévention de PTME. L'efficacité de tels programmes est tout d'abord déterminée par la proportion de femmes enceintes dépistées. Il faut de ce fait considérer le dépistage comme une composante à part entière des soins essentiels à offrir au cours de la grossesse, et de préférence le plus tôt possible au cours de celle-ci. Pour les femmes qui n'ont pas pu en bénéficier plus tôt, le dépistage et le conseil au cours du travail ou sitôt après l'accouchement peuvent aussi faciliter l'accès aussi bien aux services de PTME

qu'aux services de prévention du VIH en général. En situation de ressources limitées, il est fréquent de voir une proportion non négligeable de femmes qui se présentent en travail sans avoir eu accès au dépistage du VIH et au conseil. Quand cela est possible, ces services devraient maintenant être offerts en routine à toutes les femmes en travail dont le statut VIH n'est pas connu. Dans le cas où cela s'avérerait impossible pendant le travail, ces services devraient alors être fournis immédiatement après l'accouchement. De même, l'identification des femmes vivant avec le VIH au cours de la période post-partum, de préférence dans le post-partum immédiat, permet également à celles-ci d'avoir accès à des services de prise en charge du VIH et de recevoir des conseils en matière d'alimentation du nourrisson visant à réduire la transmission du VIH aux nourrissons et aux jeunes enfants. Il est également nécessaire d'intégrer le dépistage et le conseil de routine en matière de VIH dans d'autres services fréquentés par les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Il s'agit notamment des services recevant aussi bien les enfants en bonne santé (services de vaccination, de pesée et de diététique, etc.) que les enfants malades, ainsi que les services de planning familial ou de prise en charge des infections sexuellement transmissibles (STI). Il est préférable d'utiliser les tests rapides pour le VIH, dont le résultat est disponible le jour même. Cela permet de réduire le délai entre le test et la communication du résultat, et d'augmenter la proportion de femmes qui reçoivent leur résultat. La réduction du délai d'obtention des résultats du test est particulièrement importante dans le cadre du dépistage effectué au cours du travail ou peu après l'accouchement.

Les femmes vivant avec le VIH doivent recevoir des services supplémentaires au cours de la grossesse, du travail et de l'accouchement, et dans le post-partum. Il est nécessaire d'évaluer leur stade clinique et de faire leur numération des CD4 si ce test est disponible afin de déterminer celles qui sont éligibles pour un TAR. La numération des CD4 constitue un lien de la plus haute importance entre les soins prénatals et les services de TAR, et ce tout particulièrement pour les femmes asymptomatiques. Des efforts particuliers doivent être faits pour que la numération des CD4 soit intégrée dans le paquet essentiel de soins des femmes enceintes séropositives, afin de pouvoir identifier celles qui ont besoin de TAR. Au cours de la grossesse, une femme vivant avec le VIH aura besoin d'un TAR ou d'une prophylaxie pour la TME (selon qu'elle a une indication de TAR ou non), d'une prophylaxie des infections opportunistes par le cotrimoxazole (si celle-ci est indiquée), d'un dépistage et du traitement d'une tuberculose éventuelle, de conseil et d'appui en matière de nutrition, et de soutien psychosocial. Dans les zones où le paludisme est endémique, elle aura aussi besoin d'une moustiquaire imprégnée, d'un traitement efficace en cas de paludisme, et d'un traitement préventif intermittent avec au moins trois doses de sulfadoxine-pyriméthamine ou d'une prophylaxie par prise quotidienne par le cotrimoxazole (25). Les services de SMI doivent aussi s'assurer que toute femme vivant avec le VIH bénéficient de pratiques obstétricales à moindre risque et d'un conseil et de soutien en matière d'alimentation de l'enfant.

Les femmes vivant avec le VIH peuvent présenter d'importantes difficultés d'ordre émotionnel ou social qui peuvent influencer sur leur santé et leur bien-être. Elles peuvent par exemple être inquiètes à l'idée de dévoiler leur statut VIH à leur partenaire ou avoir des difficultés à faire face aux incertitudes concernant le statut VIH de leur enfant. Aussi, en plus d'une prise en charge médicale à court et à long terme, les femmes se présentant dans les services de SMI pourront avoir aussi besoin de soutien psychosocial.

L'élan croissant créé par l'accès au traitement et au soin offre une occasion unique de renforcer les programmes de prévention de l'infection à VIH. L'établissement de liens entre la prévention et le traitement permettra d'augmenter l'utilisation des services essentiels de prévention et aussi d'assurer la pérennisation des services de soin, de traitement et de soutien. S'il est en effet indispensable, tant pour des raisons morales qu'éthiques, de prévenir de nouvelles infections chez l'adulte et chez l'enfant, cela permettra aussi de prévenir la saturation à long terme des services de soin et de traitement.

Au total, les programmes de PTME doivent être mis en œuvre et mis à l'échelle nationale à la fois comme des interventions majeures de prévention et comme des points d'accès aux soins, au traitement et au soutien pour les femmes vivant avec le VIH, leurs enfants et leur famille. Pour que cela devienne une réalité, les interventions de PTME doivent être intégrées aux services de SMI et aux programmes de soin et de traitement du VIH.

4. La santé de la femme est la première priorité à prendre en considération dans la prise de décision pour l'initiation d'un traitement ARV pendant la grossesse

Lorsqu'il est indiqué, le TAR chez la femme enceinte réduit la mortalité et la morbidité maternelle, constitue le moyen le plus efficace de prévenir la TME, et, en garantissant la santé de la mère, améliore les chances de survie de l'enfant. Ainsi, le fait de traiter une femme enceinte vivant avec le VIH permet non seulement d'améliorer sa propre santé, mais aussi de réduire considérablement le risque de TME. Ce dernier intérêt est particulièrement remarquable dans le cas d'une femme à un stade avancé de la maladie, le risque de transmission verticale étant alors élevé. Dans beaucoup de régions, la survie de la mère est un important facteur prédictif de la survie de l'enfant (26,27). La progression de la maladie de la mère, ou son décès, peuvent réduire les gains obtenus pour la survie de l'enfant par l'utilisation d'une prophylaxie ARV pour la prévention de la TME.

Pour toutes ces raisons, mais plus particulièrement pour le bénéfice des femmes elles-mêmes, tout doit être mis en œuvre pour que toutes les femmes ayant une indication de TAR y aient accès. Dans ce cas, le but principal du TAR sera d'améliorer et de sauvegarder la santé de la mère. Les décisions vis-à-vis du traitement par ARV d'une femme en âge de procréer ou d'une femme enceinte sont prises principalement en fonction des implications pour la santé de la femme et pour s'assurer que celle-ci reçoit le traitement optimal. Toutefois, ces décisions doivent également prendre en considération le bien-être du fœtus, l'âge gestationnel et les effets secondaires possibles, notamment ceux liés à la grossesse.

5. Des schémas prophylactiques d'ARV plus efficaces sont nécessaires pour l'élimination de l'infection à VIH chez les nourrissons et les jeunes enfants

Pour parvenir à éliminer l'infection à VIH chez les nourrissons et les jeunes enfants, toutes les femmes qui ont besoin de TAR doivent y avoir accès. Pour les femmes enceintes dont l'état de santé ne nécessite pas l'initiation d'un TAR, les pays doivent adopter des schémas prophylactiques d'ARV très efficaces pour la PTME. Il est fortement recommandé aux directeurs des programmes nationaux de développer la capacité de leurs programmes pour pouvoir

mettre en œuvre le schéma prophylactique recommandé pour la PTME. Celui-ci consiste en la combinaison : en antepartum - azidothymidine (AZT) à partir de la 28^{ème} semaine de grossesse (où dès que possible par la suite) ; en intrapartum - AZT et lamivudine (3TC) et névirapine (NVP) en dose unique ; en post-partum – pour la femme, AZT et 3TC pendant 7 jours, et pour l'enfant NVP en dose unique (NVP-DU) et AZT pendant 7 jours. La mise en œuvre à grande échelle de ce schéma prophylactique réduira considérablement le nombre de nouvelles infections chez l'enfant et conduira à de faibles taux de résistance du VIH.

La durée du schéma prophylactique et le choix optimum des médicaments peut varier en fonction du moment où la femme est identifiée comme étant infectée par le VIH. Le dépistage peut avoir été fait avant la grossesse, ou réalisé pendant la grossesse, au cours du travail et de l'accouchement, ou encore après l'accouchement. Un programme de PTME basé sur un schéma prophylactique commençant à 28 semaines de grossesse nécessite que les femmes se présentent assez tôt aux consultations prénatales. Cependant, les recommandations actuelles prennent en considération les situations où les femmes se présentent tardivement au cours de la grossesse ou aux alentours de l'accouchement, y compris les accouchements à domicile.

Le contexte opérationnel varie considérablement tant d'un pays à l'autre qu'au sein d'un même pays. Dans les situations où l'on n'est pas encore capable de fournir le schéma prophylactique recommandé pour la PTME, il peut parfois s'avérer nécessaire d'opter, comme minimum absolu, pour le schéma prophylactique NVP-DU (à la mère et à l'enfant). Dans ce cas, il faudra identifier obstacles à la mise en œuvre de schémas prophylactiques plus efficaces et prendre des mesures concrètes pour les surmonter. L'extension d'un programme de PTME basé sur l'utilisation de la NVP-DU doit être considérée comme une mesure temporaire en attendant que les actions nécessaires soient menées pour pouvoir fournir des schémas prophylactiques plus efficaces.

V. ÉVALUATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES FEMMES IDENTIFIÉES COMME ÉTANT INFECTÉES PAR LE VIH

Les directives de l'OMS pour l'adulte revues et corrigées en 2006 (15) donnent en détail les recommandations pour initier le traitement ARV chez les enfants, les adolescents et les adultes vivant avec le VIH. Les recommandations de la présente publication sont en accord avec les principes donnés dans ces directives et aussi avec les schémas thérapeutiques qui y sont recommandés pour le traitement de première intention. De même, les recommandations de l'OMS pour l'adulte prennent en considération toute grossesse potentielle ou en cours (15). Au niveau des pays, il est aussi nécessaire d'harmoniser les directives relatives à la PTME avec celles portant sur les TAR de l'adulte et de l'enfant.

Toute femme identifiée avec le VIH doit avoir une évaluation de son état clinique et, lorsque cela est possible, une numération des CD4, afin de déterminer si elle est éligible pour un TAR. Les recommandations de l'OMS pour une approche de santé publique vis à vis du TAR mettent particulièrement l'accent sur l'intérêt d'une plus grande disponibilité de la numération des CD4 pour guider les décisions quant à l'initiation d'un TAR, à un changement de schéma ou au passage à un schéma thérapeutique de sauvetage. Dans les situations où les ressources sont limitées, les critères pour initier un TAR sont basés sur le stade clinique seul (si la numération des CD4 n'est pas disponible), ou sur le stade clinique et la numération des CD4 (si celle-ci est disponible) (tableau 2). L'un des critères utilisé pour déterminer le stade clinique est la perte de poids. L'évaluation de la perte de poids peut cependant s'avérer difficile au cours de la grossesse. Afin de définir le stade clinique de l'infection à VIH chez la femme enceinte, les prestataires de soins doivent éventuellement prendre en considération le gain de poids escompté en fonction de l'âge gestationnel et l'éventuelle perte de poids due au VIH.

Tableau 2. Recommandations pour initier un traitement ARV chez la femme enceinte en se basant sur le stade clinique et en fonction de la disponibilité des marqueurs biologiques^a

Stade clinique OMS	Numération des CD4 non disponible	Numération des CD4 disponible
1	Ne pas traiter (Recommandation de niveau A-III)	Traiter si numération CD4 < 200 cellules/mm ³ (Recommandation de niveau A-III)
2	Ne pas traiter (Recommandation de niveau B-III)	
3	Traiter (Recommandation de niveau A-III)	Traiter si numération CD4 < 350 cellules/mm ³ (Recommandation de niveau A-III)
4	Traiter (Recommandation de niveau A-III)	Traiter quelle que soit la numération des CD4 (Recommandation de niveau A-III)

^a Au cours de la grossesse, les femmes ont un nombre de CD4 plus bas qu'après l'accouchement. Ceci est dû en partie à l'hémodilution liée à la grossesse. Il est noté qu'on ne connaît pas l'impact de l'utilisation du seuil de 350 CD4 chez la femme enceinte, notamment pour les stades cliniques 1 et 2.

Les critères pour initier un TAR chez la femme enceinte sont en général les mêmes que ceux utilisés chez la femme non enceinte. La seule exception est que la mise sous ce traitement est recommandée pour les femmes enceintes au stade clinique 3 et ayant un taux de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ (tableau 2). Ainsi, chez les femmes enceintes, le TAR est recommandé pour :

- toutes les femmes au stade clinique 4, quelle que soit le nombre de CD4 ;
- les femmes au stade clinique 3, avec un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ si celui-ci est disponible. Il faut traiter toutes les femmes au stade clinique 3 si la numération des CD4 n'est pas disponible ;
- les femmes aux stades cliniques 1 et 2 si le nombre de CD4 < 200 cellules/mm³.

La principale raison de cette recommandation est de répondre aux besoins de santé de la femme enceinte elle-même. Fournir un tel traitement à ces femmes offre également d'autres avantages qui sont : (i) une importante réduction du risque de TME, et (ii) la réduction des risques de résistance à la NVP suite à l'utilisation de schémas prophylactiques pour la PTME comprenant de la NVP-DU.

On ne connaît pas le moment optimal pour initier un TAR lorsque le nombre de CD4 est compris entre 200 et 350 cellules/mm³. Il y a de plus en plus de données montrant que la suppression virale pourrait ne pas être aussi bonne si la mise d'une femme sous TAR à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) a lieu dans les 6 mois qui suivent son exposition à la NVP-DU. Cela est d'autant plus important que de nombreuses femmes avec un nombre de CD4 entre 200 et 350 cellules/mm³ auront probablement besoin de commencer un traitement dans l'année qui suit l'accouchement. Ceci justifie la mise sous TAR des femmes au stade clinique 3 avec un nombre de CD4 entre 200 et 350 cellules/mm³. Certains experts suggèrent de considérer la mise sous TAR des femmes enceintes au stade clinique 1 ou 2 avec un nombre de CD4 < 350 cellules/mm³, ceci tout particulièrement chez les femmes qui ont un nombre de CD4 proche du seuil de 200 cellules/mm³.

Des changements hémodynamiques surviennent au cours de la grossesse chez toutes les femmes, quelles soient infectées ou non par le VIH. Leur nombre de CD4 est plus bas au cours de la grossesse (comparés au nombre observé dans le postpartum), ce qui est dû en partie à l'hémodilution liée à la grossesse (28-32). Le nombre de CD4 va donc augmenter après l'accouchement. On ne connaît donc pas l'impact de l'utilisation du seuil de 350 CD4 mesuré au cours de la grossesse. Des données supplémentaires sont nécessaires pour savoir s'il faut faire des ajustements spécifiques. Il est possible que le pourcentage des CD4 soit moins sujet aux variations que le nombre de CD4 (33). En attendant que d'autres données soient disponibles, il est recommandé de se baser sur le nombre de CD4 pour prendre une décision quant à l'initiation d'un TAR chez la femme enceinte.

Même si elle n'a pas commencé de TAR pendant la grossesse, une femme enceinte vivant avec le VIH a besoin après l'accouchement de soins spécifiques et de soutien en rapport avec l'infection à VIH. Il s'agit notamment d'évaluations cliniques et immunologiques pour déterminer le moment où elle aura besoin d'un TAR pour sa propre santé. Il faut de fait prévoir que ces femmes puissent avoir accès au TAR dans le cadre des programmes PTME eux-mêmes, ou via les services de TAR à travers la mise en place de systèmes efficaces de référence.

VI. GROSSESSE SURVENANT CHEZ UNE FEMME SOUS TRAITEMENT ARV

Lorsqu'une grossesse survient chez une femme qui est sous TAR, il faut avant tout prendre en considération sa propre santé et s'assurer qu'elle reçoit un traitement optimal. Lors de la prise de décisions cliniques, il faut aussi prendre en compte l'âge gestationnel, les données cliniques et le schéma thérapeutique en cours. Dans ce cas particulier, l'avantage du TAR est aussi la réduction du risque de transmission du VIH à l'enfant.

Dans le cas où la grossesse est connue au cours du premier trimestre, il faut évaluer à la fois les risques et les bénéfices potentiels du TAR pour la mère et pour le fœtus (risques de TME et risques liés à l'exposition in utero aux médicaments ARV). Le risque d'anomalie congénitale due aux médicaments ARV a été évalué grâce à un registre sur l'utilisation des antirétroviraux au cours de la grossesse (Antiretroviral Pregnancy Registry). Au cours de grossesses suivies de façon prospective, la prévalence des anomalies congénitales chez les nourrissons ayant été exposés in utero aux ARV ne diffère pas significativement des taux retrouvés dans la population générale (34). Toutefois, les effets de l'efavirenz (EFV) pourraient avoir sur le fœtus demeurent un sujet de préoccupation. Aussi, au cours du premier trimestre de grossesse, l'EFV ne doit être utilisé que si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus, par exemple si une femme enceinte n'a pas d'autres options thérapeutiques. Si l'on découvre au cours du premier trimestre une grossesse chez une femme qui reçoit de l'EFV, il est recommandé de changer l'EFV pour donner de la NVP, ou de donner un schéma thérapeutique à base de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) ou à base d'inhibiteur de la protéase (IP). Les cas de toxicité hépatique symptomatique liée à la NVP ont principalement été observés chez les patients naïfs (patients n'ayant jamais reçu d'ARV au moment de commencer le TAR). En cas de substitution de la NVP à l'EFV, un suivi rapproché au cours des 12 premières semaines de traitement est cependant recommandé pour les femmes ayant eu une bonne réponse immunologique sous traitement à base d'EFV (par exemple pour celles ayant un nombre de CD4 > 250 cellules/mm³). Lorsque l'on remplace l'EFV par de la NVP, les données pharmacocinétiques montrent qu'une augmentation progressive des doses est associée à des taux de NVP infra-thérapeutiques (35). Il est donc recommandé, dans ce cas, de passer immédiatement à une dose de NVP de 200 mg deux fois par jour.

La plupart des femmes ne se rendent pas compte tôt qu'elles sont enceintes. Aussi, si la grossesse n'est connue qu'au cours du deuxième ou du troisième trimestre, on peut continuer l'EFV, la période à haut risque d'exposition étant déjà révolue (36, 37). Les données factuelles actuelles sur l'ampleur des conséquences causées par l'EFV sur le fœtus ne permettent pas de poser une indication d'interruption de grossesse en cas d'exposition à l'EFV au cours de la grossesse. Il faut savoir qu'en cas de perception exagérée des risques pour le fœtus, une femme qui autrement aurait souhaité poursuivre sa grossesse peut décider d'avorter (38).

Une femme qui commence sa grossesse alors qu'elle reçoit de l'EFV peut envisager d'arrêter temporairement son traitement ; ceci n'est cependant pas recommandé. Il a été montré que l'arrêt du traitement pendant la grossesse est associé à un rebond de la charge virale et à une reprise de la chute des CD4 (39) ; ceci pourrait compromettre la santé de la mère et augmenter le risque de TME. Des études montrent également que, chez des adultes recevant le TAR pour leur propre santé et ayant une bonne réponse immunitaire sous TAR, l'arrêt du traitement augmente le risque de présenter une maladie associée au VIH (40,41).

La possible association entre l'exposition in utero au tenofovir (TDF) et des anomalies du développement osseux du fœtus est un autre sujet d'inquiétude. Continuer le traitement chez une femme recevant du TDF et qui débute une grossesse semble cependant avoir plus de bénéfices par rapport aux risques théoriques de toxicité pour le nourrisson. D'autres données concernant l'innocuité ou la non innocuité du TDF sont attendues.

La capacité de la femme à assurer une bonne observance du TAR peut être altérée par les nausées et les vomissements associés à la grossesse. Si ceux-ci sont trop importants et ne peuvent pas être contrôlés par des médicaments, il est parfois nécessaire d'arrêter temporairement le traitement, jusqu'à ce que les symptômes aient diminués.

Il est probable que la dose d'ARV donnée à la femme au cours du travail soit particulièrement importante pour réduire la TME à ce moment. Autant que faire se peut, une femme sous TAR doit donc continuer à le recevoir au cours du travail.

Recommandations clés

- *Si une femme commence une grossesse alors qu'elle reçoit un schéma thérapeutique contenant de l'EFV et si elle est au premier trimestre de grossesse, l'EFV doit être remplacé par la NVP ; un suivi rapproché au cours des 12 premières semaines doit être mis en place si le nombre de CD4 est élevé. On peut aussi utiliser un schéma thérapeutique comportant trois INTI ou un schéma thérapeutique basé sur un IP (**recommandation de niveau A-IV**).*
- *Une femme qui reçoit de l'EFV et qui est au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse peut continuer le schéma thérapeutique en cours (**recommandation de niveau A-IV**).*
- *L'exposition à l'EFV au cours de la grossesse n'est pas une indication d'interruption de grossesse (**recommandation de niveau A III**).*
- *Si une femme commence une grossesse alors qu'elle reçoit un schéma thérapeutique qui comprend du TDF, continuer le traitement a de bonnes chances d'avoir d'avantage de bénéfices comparé aux risques de toxicité pour le nourrisson ; il n'est donc pas recommandé de changer de médicament (**recommandation de niveau A-IV**).*
- *Les enfants nés de mères recevant un traitement antirétroviral doivent recevoir de l'AZT pendant 7 jours (**recommandation de niveau A-IV**).*

VII. FEMME ENCEINTE AVEC INDICATION DE TRAITEMENT ARV

Le traitement ARV chez la femme enceinte permet non seulement d'assurer la bonne santé et le bien-être de la mère, mais réduit également de façon importante le risque de TME, plus particulièrement si elle est à un stade avancé de la maladie. Les décisions concernant le traitement de la femme enceinte doivent être basées sur son besoin et son éligibilité à recevoir le TAR. Il faut aussi prendre en considération le bien-être du fœtus, l'âge gestationnel et les effets secondaires possibles, notamment ceux en relation avec la grossesse. Chez une femme enceinte, on doit aussi baser le choix du schéma thérapeutique sur la possibilité que cette femme puisse ou non avoir une nouvelle grossesse ultérieurement. Une femme enceinte qui a besoin de TAR, qui est à un stade avancé de la maladie et qui a une charge virale élevée, présente le risque le plus élevé de TME ; elle présente également le risque le plus élevé de développer des résistances après l'utilisation de NVP-DU pour la prophylaxie de la TME, qu'elle l'ait reçue seule ou en combinaison avec de l'AZT. Pour de tels cas, l'instauration d'un TAR optimal est la méthode la plus efficace pour prévenir la TME et éliminer le risque de résistance à la NVP. Cette femme doit alors être informée des bénéfices potentiels et des implications liés au fait de commencer un TAR, et ce à la fois pour elle-même et pour son fœtus.

Quand une femme enceinte a besoin de TAR (selon les recommandations nationales), elle doit commencer le traitement dès que cela est faisable, même au premier trimestre de grossesse. Il peut arriver qu'il soit souhaitable de retarder le début du traitement chez une femme au premier trimestre de la grossesse. Dans le cas où son statut clinique ou immunitaire suggère qu'elle a une maladie sévère, les bénéfices d'un traitement précoces sont cependant bien supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus ; le traitement doit alors être commencé sans délais.

Les schémas thérapeutiques de TAR de première intention recommandés pour les adultes et les adolescents sont sélectionnés en fonction de leur efficacité, de leurs effets secondaires, de leur potentiel à ne pas compromettre les futures options de traitement, des problèmes d'adhérence qui pourraient y être liés, de la disponibilité d'une association de médicaments en dose fixe, des problèmes de santé concomitants éventuels (tuberculose, hépatite B ou C) et de la possibilité d'une grossesse en cours ou potentielle. Parmi ces schémas thérapeutiques de première intention, le schéma recommandé pour la femme enceinte est AZT + 3TC + NVP (tableau 3).

Tableau 3. Schéma thérapeutique ARV de première intention recommandé pour traiter la femme enceinte et pour la prophylaxie chez le nourrisson

Mère : - Antepartum - Intrapartum - Post-partum	AZT + 3TC + NVP deux fois par jour ^b AZT + 3TC + NVP deux fois par jour AZT + 3TC + NVP deux fois par jour
Enfant	AZT × 7 jours ^c

- ^a Les alternatives de schéma thérapeutique peuvent être trouvés dans les recommandations de l'OMS de traitement de l'adulte revues et corrigées en 2006 (15).
- ^b Au moment de l'instauration d'un traitement par NVP, la moitié de la dose journalière de NVP doit être donnée en une prise par jour (par exemple 200 mg une fois par jour) pendant 14 jours ; après 14 jours et s'il n'y a pas d'effets secondaires, augmenter pour passer à la dose standard deux fois par jour (par exemple 200 mg deux fois par jour).
- ^c Si la mère reçoit moins de quatre semaines de TAR au cours de la grossesse, il est recommandé de donner à l'enfant quatre semaines d'AZT (au lieu d'une semaine).

1. Traitements à base d'inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse

Les INTI privilégiés pour la femme enceinte sont l'AZT et le 3TC. De tous les ARV, c'est pour l'AZT que les effets secondaires chez la femme enceinte et le nourrisson ont été le plus étudiés ; il a été montré que son utilisation réduit sensiblement le risque de TME. Dans le cas où un TAR doit être commencé au cours de la grossesse, l'AZT doit donc autant que possible faire partie du schéma thérapeutique prescrit. Les alternatives de NRTI utilisables pendant la grossesse sont l'ABC et la stavudine (d4T).

Il n'y a pas suffisamment de données concernant l'utilisation du TDF pendant la grossesse et l'on redoute des effets délétères sur les os du fœtus. On n'envisagera donc son utilisation d'emblée pour le traitement d'une femme enceinte que si les alternatives ne sont pas disponibles ou sont contre-indiquées.

2. Traitements à base d'inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse

La NVP est le médicament de choix pour le TAR de la femme enceinte, car elle est efficace pour réduire la TME et on a une bonne expérience clinique de son utilisation dans cette situation. Toutefois, chez une femme qui commence un TAR avec un nombre de CD4 entre 250 et 350 cellules/mm³, son utilisation présente un certain risque de toxicité, notamment la survenue d'hépatites (voir chapitre IX). De ce fait, chez une femme enceinte dont la numération se situe dans cette fourchette, plusieurs approches sont possibles pour choisir un traitement : commencer un schéma thérapeutique contenant de la NVP avec un suivi rapproché au cours des 12 premières semaines de traitement, car dans cette situation, le bénéfice devrait être supérieur au risque ; commencer un schéma thérapeutique contenant de l'EFV si la femme est dans le deuxième ou troisième trimestre de grossesse et qu'une contraception efficace puisse être assurée après l'accouchement ; ou donner un schéma thérapeutique à base de trois INTI ou un schéma thérapeutique à base d'IP. Chacune

de ces approches a des avantages et des inconvénients (tableau 4). Pour l'instant, il n'y a pas de données qui permettent de préférer une approche à une autre. Chacune de ces approches a des avantages et des inconvénients (tableau 4). Pour l'instant, il n'y a actuellement pas de données qui permettent de préférer une approche à une autre.

Tableau 4. Les différentes approches pour choisir un traitement ARV pour une femme enceinte qui a un nombre de CD4 entre 250 et 350 cellules/mm³ et qui a une indication de mise sous traitement^a

Approche	Avantages	Inconvénients
Commencer un schéma thérapeutique à base de NVP avec un suivi rapproché pendant les 12 premières semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Préserve les IP pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention • Cohérent avec les recommandations standard 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque potentiel élevé de toxicité hépatique sévère (ampleur exacte non connue pour les femmes ayant des CD4 entre 250–350 cellules/mm³)
Commencer un schéma thérapeutique à base d'EFV si la femme est dans le deuxième ou troisième trimestre de sa grossesse et qu'une contraception efficace peut être assurée après l'accouchement	<ul style="list-style-type: none"> • Préserve les IP pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention • Cohérent avec les recommandations standard • Faible risque de toxicité hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque potentiel de tératogénéicité en cas de grossesse ultérieure
Commencer un traitement avec trois INTI ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Préserve les IP pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention • Faible risque de toxicité hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Certaines études suggèrent une moindre efficacité que les schémas thérapeutiques à base d'INNTI • La toxicité du TDF pendant la grossesse n'est pas connue
Commencer un traitement à base d'IP	<ul style="list-style-type: none"> • Risque plus faible de toxicité hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Il n'existe pas d'option pour les traitements de deuxième intention
Attendre que la numération des CD4 passe en dessous de 250 cellules/mm ³ pour commencer un traitement avec trois ARVs. Pour la PTME, donner un schéma prophylactique court AZT plus NVP-DU avec ajout d'une combinaison AZT/3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de risque de toxicité hépatique avec NVP-DU et risque minime avec le schéma prophylactique court d'AZT 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut potentiellement induire des résistances à la NVP • Risque de progression de la maladie, plus particulièrement si le patient est symptomatique

^a Du fait de l'hémodilution liée à la grossesse, le plafond de 350 CD4 pendant la grossesse peut correspondre à une numération post-partum plus élevée.

^b Les options de schémas thérapeutiques sont AZT + 3TC + ABC ou AZT + 3TC + TDF.

Il est recommandé de faire un suivi rapproché des signes cliniques et des transaminases hépatiques (si disponible) au cours des 12 semaines qui suivent l'instauration d'un TAR contenant de la NVP. Il faut informer la femme qu'elle doit consulter rapidement en cas de survenue de certains symptômes (par exemple les yeux qui deviennent jaunes, une éruption cutanée, une fièvre, des douleurs abdominales). La femme doit faire des visites plus fréquentes au cours des premières semaines de traitement (par exemple toutes les deux semaines). Si le test est disponible, il faut faire un dosage de base des enzymes hépatiques et le répéter régulièrement pendant les 12 premières semaines (par exemple à 2, 4, 8 et 12 semaines), puis selon la survenue d'éventuels symptômes. Dans le cas où les enzymes hépatiques atteignent un grade 3 ou plus (> 5 fois la normale des transaminases glutamyl pyruviques - TGP) sans autre explication, la NVP doit être arrêtée de façon permanente et remplacée par un autre ARV. Il faudra aussi remplacer la NVP en cas de survenue de toxicité cutanée, notamment en cas d'éruption cutanée.

L'EFV ne peut être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur aux risques potentiels d'exposition du fœtus, par exemple si la femme n'a pas d'autres options thérapeutiques. Au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse chez une femme enceinte qui ne peut recevoir de NVP (si par exemple elle a développé une toxicité sévère à la NVP ou si elle est atteinte de tuberculose), il est possible d'utiliser l'EFV comme composante INNTI d'un schéma thérapeutique de première intention. Toute femme qui commence l'EFV au cours de la grossesse doit recevoir après l'accouchement un conseil en planning familial et des méthodes efficaces de contraception.

3. Femme qui se présente à un stade avancé de la grossesse ou au cours du travail

Même si elle se présente très tard au cours de la grossesse, une femme ayant une indication de TAR doit le commencer quel que soit son âge gestationnel. S'il n'est pas possible de commencer un TAR avant l'accouchement, il faut donner une prophylaxie PTME et prévoir comment commencer un TAR dès que possible après l'accouchement (tableau 5). Si l'on utilise un schéma prophylactique qui contient de la NVP, la femme devra si possible recevoir de l'AZT et du 3TC intrapartum et pendant 7 jours post-partum pour diminuer les résistances. Si l'on ne dispose que de la NVP-DU, il faudra la donner.

Une femme sous TAR doit autant que possible continuer à adhérer à son schéma thérapeutique au cours du travail. Ce traitement doit être continué post-partum.

4. Traitement du nourrisson

Le schéma prophylactique recommandé pour le nourrisson est l'AZT donné pendant une semaine. Dans le cas où la mère aurait reçu moins de quatre semaines de TAR au cours de la grossesse, il est recommandé de donner au nourrisson quatre semaines d'AZT au lieu d'une seule. Cette recommandation de donner plus longtemps la prophylaxie au nourrisson si sa mère n'a reçu qu'un traitement court au cours de la grossesse est basée sur une étude faite en Thaïlande (Thailand HIV Perinatal Prevention Trial – PHPT 1) ; les résultats ont montré qu'un schéma prophylactique d'AZT commencé à 36 semaines de grossesse et donné à l'enfant pour 4 à 6 semaines est supérieur à un schéma prophylactique d'AZT commencé à 36 semaines de grossesse et donné à l'enfant pour trois jours seulement (42).

Recommandations clés

- *Toute femme enceinte ayant une indication de traitement ARV doit recevoir un TAR (**Recommandation de niveau A II**).*
- *Pour le traitement d'une femme enceinte, le schéma prophylactique de première intention privilégié est AZT + 3TC + NVP (**recommandation de niveau A II**).*
- *Chez une femme qui a un nombre de CD4 entre 250 et 350 cellules/mm³ et qui a une indication de TAR, commencer soit un schéma thérapeutique contenant de la NVP avec un suivi rapproché pendant les 12 premières semaines de traitement, soit un schéma thérapeutique contenant de l'EFV si la femme est dans le deuxième ou troisième trimestre de grossesse, soit un schéma thérapeutique basé sur trois INTI ou sur un IP (**recommandation de niveau C IV**).*
- *Au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse, l'EFV demeure une option possible de composante INNTI pour un schéma thérapeutique de première intention chez une femme enceinte (**recommandation de niveau C IV**).*
- *Le TDF ne doit être utilisé d'emblée pour le traitement d'une femme enceinte que si les alternatives ne sont pas disponibles ou sont contre-indiquées (**recommandation de niveau C IV**).*
- *Le schéma prophylactique recommandé pour le nourrisson est l'AZT donné à partir de la naissance pendant une semaine. Dans le cas où la mère reçoit moins de quatre semaines de TAR avant l'accouchement, il est recommandé de donner au nourrisson l'AZT pendant quatre semaines (**recommandation de niveau A II**).*
- *Une femme ayant une indication de TAR et qui se présente très tard au cours de la grossesse doit commencer un TAR quel que soit l'âge gestationnel (**recommandation de niveau A-IV**).*

VIII. PROPHYLAXIE ARV POUR PRÉVENIR L'INFECTION À VIH CHEZ LE NOURRISSON

Pour pouvoir atteindre l'objectif d'éliminer l'infection à VIH chez les nourrissons et les jeunes enfants, il faut que toutes les femmes enceintes éligibles soient mises sous TAR, et que toutes celles qui ne sont pas encore éligibles reçoivent une prophylaxie par ARV très efficace pour la PTME. Il a été démontré que de nombreux médicaments sont efficaces pour réduire la TME, que ce soit les INTI comme l'AZT et le 3TC, ou les INNTI comme la NVP, et qu'ils soient donnés seuls ou en combinaison de deux ou trois ARV (6,42–55). Au fil du temps, les résultats d'essais cliniques ont été la base d'autres essais cliniques et de nombreux schémas prophylactiques par ARV ont maintenant été évalués (annexe 2). Ces schémas prophylactiques réduisent la TME en diminuant la réplication virale chez la mère et en agissant comme prophylaxie chez le fœtus et chez le nourrisson pendant et après l'exposition au virus.

C'est en 1994 qu'a eu lieu la première avancée majeure pour la PTME avec l'essai du Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) 076 ; cet essai comportant trois groupes de comparaison a permis de démontrer qu'une prophylaxie prolongée d'AZT initiée chez la mère tôt pendant la grossesse puis donnée en perfusion intraveineuse au cours de l'accouchement et au nourrisson pendant 6 semaines réduisait considérablement le risque de transmission verticale de 25% à 8% (45). Le schéma prophylactique d'AZT PACTG 076 a alors été introduit rapidement en Europe et Amérique du Nord. Mais dans de nombreuses régions où la prévalence du VIH est élevée, il était trop onéreux et trop complexe pour être utilisé. D'autres essais ont alors évalué des schémas prophylactiques plus courts et plus simples dans des pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires. Presque tous les schémas prophylactiques évalués à ce jour comprennent une composante intrapartum et une prophylaxie antepartum de durée variable et/ou post-partum de durée variable donnée à l'enfant (et parfois à la mère). Ces études ont été menées dans des situations où le taux de couverture des soins prénatals reste relativement insatisfaisant, où un nombre important d'accouchements se font sans la supervision de personnel de santé qualifié, où la césarienne électorale est rare, et où presque tous les enfants sont allaités à la naissance, la plupart continuant l'allaitement maternel jusqu'à 6 mois et souvent jusqu'à la deuxième année de vie. A la fin des années 90, trois essais, conduits l'un en Thaïlande sur des femmes qui n'allaitaient pas (52) et les deux autres en Afrique de l'Ouest sur des femmes qui allaitaient (47,55), ont montré qu'un schéma prophylactique d'AZT commencé en fin de grossesse et donné au cours du travail, soit sans aucune prophylaxie ni à l'enfant ni à la mère post-partum, soit avec une prophylaxie donnée une semaine postpartum à la mère, était moins efficace pour réduire la TME. Par la suite, des essais ont évalué si un schéma prophylactique associant deux ARV (un schéma prophylactique court d'AZT combiné au 3TC), ou un schéma prophylactique plus facile à mettre en œuvre (NVP-DU), seraient au moins aussi efficace qu'un schéma prophylactique court d'AZT donné seul (43,48). Plusieurs essais cliniques ou essais ouverts menés dans des populations utilisant ou non l'allaitement maternel ont confirmé l'efficacité de différents schémas prophylactiques par ARV : AZT seul (42,56), AZT + 3TC (51,57,44), NVP-DU (51), et plus récemment des combinaisons d'AZT + NVP-DU (9,46,40), ou AZT et 3TC + NVP-DU (46).

Les recommandations en matière de schéma prophylactique par ARV pour la PTME basées sur ces résultats et utilisant une approche de santé publique sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5. Schémas prophylactiques par ARV recommandés pour les femmes enceintes qui ne sont pas encore éligibles pour le TAR^a

Mère : - Antepartum - Intrapartum - Post-partum	AZT à partir de 28 semaines de grossesse ou dès que possible par la suite NVP-DU ^b + AZT/3TC ^b AZT/3TC × 7 jours ^b
Enfant	NVP-DU + AZT × 7 jours ^c

^a Les alternatives de schémas prophylactiques par ARV pour les programmes qui ont des infrastructures plus limitées sont présentées dans le tableau 6.

^b Si la mère a reçu au moins quatre semaines d'AZT pendant la grossesse, on peut envisager de ne pas donner la dose maternelle de NVP. Dans ce cas, la dose de NVP de l'enfant doit être administrée immédiatement après la naissance, et il est recommandé d'y associer de l'AZT pendant quatre semaines au lieu d'une semaine. Si la dose maternelle de NVP n'est pas donnée, la mère n'aura pas besoin de recevoir du 3TC pendant le travail ni de recevoir de l'AZT+3TC après l'accouchement.

^c Si la mère a reçu moins de quatre semaines d'AZT pendant la grossesse, il est recommandé de donner à l'enfant quatre semaines d'AZT au lieu d'une semaine.

Dans les pays à revenus élevés, la recherche s'est centrée sur des schémas prophylactiques plus complexes ; il a été montré que des combinaisons de trois ARV données à la mère pendant la grossesse et le travail peuvent réduire le risque de transmission à des taux en dessous de 2% (5,6,58). Chez les femmes qui n'ont pas d'indication de traitement, ces schémas prophylactiques sont arrêtés après la naissance. Les combinaisons de trois ARV ont commencé à être de plus en plus utilisées pour la PTME à partir de 1998 ; actuellement, la majorité des femmes enceintes vivant en Europe ou en Amérique du Nord reçoivent ce type de schéma prophylactique (5,60). Avec l'éviction de l'allaitement maternel en complément de ce type de schéma prophylactique, l'infection de l'enfant par le VIH a été pratiquement éliminée dans ces régions. Plus récemment, les schémas prophylactiques de trois ARV ont été couramment recommandés et utilisés au Brésil et dans d'autres pays d'Amérique du Sud. On a retrouvé des taux d'efficacité comparables à ceux observés dans les pays à revenus élevés (4,61). Dans de nombreux pays à revenus élevés et chez les femmes pour qui ces médicaments sont donnés uniquement pour la PTME, on utilise cependant maintenant plutôt des schémas prophylactiques à base d'IP ou à base de trois INTI plutôt que des schémas prophylactiques à base de NVP. Ceci est dû aux craintes liées au risque élevé de toxicité hépatique chez les femmes ayant une numération des CD4 élevée (voir chapitre IX). Dans les pays à revenus limités, le choix des ARV pour ces femmes est beaucoup plus difficile, les IP étant réservés pour le traitement de deuxième intention.

Les pays lourdement touchés par le VIH ont initialement centré leurs efforts de prévention de l'infection à VIH de l'enfant sur la réduction de la TME au cours du travail et de l'accouchement. En se basant sur leur expérience initiale, certains de ces pays ont plus récemment commencé à utiliser des schémas prophylactiques au cours du troisième trimestre de la grossesse ;

associés à une prophylaxie intrapartum et post-partum, ces schémas prophylactiques peuvent réduire le risque de transmission pendant la grossesse et l'accouchement à 2–4% (8,9). Un certain nombre de projets ou d'études cliniques ont également évalué dans ces situations l'utilisation de schémas prophylactiques combinant trois ARV (62–66). A ce jour, il est cependant difficile de savoir quel avantage supplémentaire escompter avec la mise en œuvre de tels schémas prophylactiques intensifs, complexes et coûteux. Lorsque le TAR est instauré comme recommandé pour toutes les femmes enceintes qui en ont besoin, une prophylaxie associant trois ARV chez la femme enceinte pour qui le TAR n'est pas encore recommandé pourrait en fait ne pas réduire d'avantage la TME qu'un schéma prophylactique plus simple et moins cher associant de l'AZT à partir de la 28^{ème} semaine de grossesse et de la NVP-DU. En Côte d'Ivoire, des taux de TME entre 2 et 4% ont été retrouvés dans une étude où les femmes ayant les critères de l'OMS pour recevoir le traitement recevaient le TAR et celles qui n'avaient pas besoin de traitement pour leur propre santé recevaient une prophylaxie courte associée à de la NVP-DU. On n'a pas retrouvé de différence significative de taux de transmission entre les groupes (66). Les médicaments de la classe des IP sont réservés pour les traitements de deuxième intention ; leur utilisation pour la PTME pourrait donc aussi être problématique. Il est nécessaire d'avoir des données comparatives supplémentaires, notamment dans des populations où l'allaitement maternel est répandu, avant d'envisager de les utiliser plus largement.

En résumé, l'efficacité à court terme, déterminée par le statut VIH de l'enfant à 6-8 semaines de vie, a été démontrée pour les schémas prophylactiques suivants :

- AZT seul,
- AZT associé au 3TC,
- NVP seule (en dose unique pour la mère et l'enfant),
- AZT + NVP-DU pour la mère et/ou l'enfant,
- AZT + 3TC + NVP-DU pour la mère et/ou l'enfant, et
- trithérapie ARV.

Des inquiétudes demeurent quant à l'utilisation de plus en plus répandue de prophylaxies ARV sub-optimales, dont la NVP-DU en particulier. Ces schémas prophylactiques sont associés au développement de résistances qui pourraient avoir un impact négatif sur les futures options de TAR de la mère, ou de l'enfant si celui-ci est infecté. Les résultats de plusieurs études montrent que l'incidence de résistances pourrait être diminuée en associant à la NVP-DU deux INTI pendant le travail et pour une courte période post-partum (57,67,68). La NVP a une demi-vie longue. Elle persiste de ce fait chez la femme jusqu'à trois semaines après la prise d'une dose unique. En y associant la prise de deux INTI pendant quelques temps après l'exposition à la NVP pendant le travail, on espère freiner la réplication virale et réduire ainsi le risque de développement de résistances.

On doit faire preuve de prudence lorsque l'on compare directement les résultats de différentes études (69). On peut cependant tirer certaines conclusions des données disponibles concernant l'efficacité relative des différentes options de prophylaxie par ARV. Les schémas

prophylactiques plus longs commencés précocement pendant la grossesse sont plus efficaces que les schémas prophylactiques plus courts. Un essai randomisé en quatre groupes a été mené en Thaïlande pour comparer, en l'absence d'allaitement, l'efficacité d'une prophylaxie par AZT donnée à la femme enceinte et à l'enfant pour différentes durées (42). Dans le groupe où les femmes ont reçu de l'AZT à partir de 28 semaines de grossesse et les enfants ont reçu de l'AZT pendant six semaines, la transmission était plus basse (6,5%) que dans le groupe où les femmes ont reçu de l'AZT à partir de 35 semaines et les enfants ont reçu de l'AZT pendant trois jours (10,5%). Cette étude a aussi montré que donner une prophylaxie ARV prolongée à l'enfant ne peut remplacer une prophylaxie ARV prolongée à la mère. Quand la composante anténatale est courte (par exemple commençant à 35 semaines de grossesse), il apparaît cependant bénéfique de donner une prophylaxie plus longue à l'enfant. Les résultats d'une méta-analyse de données individuelles provenant d'études faites en Afrique suggèrent également que les schémas prophylactiques longs sont plus efficaces que les schémas prophylactiques courts. Cette analyse montre aussi qu'une combinaison d'AZT et de 3TC donnée à partir de 36 semaines de grossesse est nettement plus efficace que si elle est commencée pendant le travail (70).

D'une manière générale, les combinaisons de plusieurs ARV sont plus efficaces que les schémas prophylactiques utilisant un seul ARV. Une méta-analyse de données individuelles provenant d'études de PTME faites en Afrique (70) montre qu'une combinaison d'AZT et de 3TC donnée à partir de 36 semaines de grossesse prévient plus efficacement la TME que les monothérapies d'ARV, que ce soit l'AZT donné seul à partir de 36 semaines de grossesse ou la NVP-DU. Des études faites dans des pays à revenus élevés montrent aussi que les combinaisons de plusieurs ARV sont plus efficaces que les schémas prophylactiques utilisant un seul ARV (50). Une étude de cohorte faite aux Etats-Unis a retrouvé un risque de TME de 10,4% chez les femmes ayant reçu de l'AZT en monothérapie, de 3,8% chez celles ayant reçu un schéma prophylactique contenant deux ARV, et de 1,2% chez celles ayant reçu un schéma prophylactique contenant trois ARV (58).

Des études menées au Botswana, en Côte d'Ivoire et en Thaïlande ont évalué l'efficacité d'ajouter de la NVP-DU à un schéma prophylactique d'AZT donné antepartum pour des durées variables et intrapartum à la mère, et post-partum à l'enfant (8,9,46,63). Ces études ont montré que ce schéma prophylactique est très efficace, et qu'il permet d'obtenir des taux de TME plus bas qu'avec l'AZT ou la NVP-DU utilisés seuls. Dans l'essai PHPT 2 réalisé en Thaïlande dans une population n'allaitant pas, les femmes ont reçu de l'AZT à partir de la 28^{ème} semaine de grossesse, et de l'AZT et de la NVP-DU au cours de l'accouchement ; les enfants ont reçu de la NVP-DU à la naissance et de l'AZT pour une semaine. Le risque de TME était alors d'environ 2%, ce qui est similaire aux taux de TME obtenus lors de l'utilisation de schémas prophylactiques combinant trois ARV (9).

Une étude faite au Botswana suggère qu'on pourrait ne pas donner la NVP-DU à la mère si celle-ci reçoit au moins quatre semaines d'AZT pendant la grossesse et que l'enfant reçoit de la NVP-DU à la naissance et quatre semaines d'AZT (8). La mère ne présenterait plus de risque de développer des résistances à la NVP. Il est cependant nécessaire d'avoir des données complémentaires pour estimer quel bénéfice supplémentaire espérer en ajoutant de la NVP-DU donnée à la mère et à l'enfant aux schémas prophylactiques courts d'AZT.

Le risque de transmission post-partum persistant tout au long de l'allaitement, l'efficacité à long terme des schémas prophylactiques par ARV est diminuée en cas d'allaitement maternel. L'efficacité à long terme de ces schémas, telle que déterminée par le statut VIH de l'enfant à l'âge de 18 à 24 mois (qui tient compte du possible risque d'être infecté par le VIH tout au long de l'allaitement), a été confirmée, bien que substantiellement réduite, pour le schéma prophylactique court d'AZT (71), pour la NVP-DU donnée à la mère et à l'enfant (49), et pour la combinaison d'AZT et de 3TC donnée à partir de 36 semaines de grossesse (43). Il est difficile de comparer les différentes études. Il semble cependant que la diminution de l'efficacité à long terme soit plus importante en cas de schéma prophylactique court d'AZT ou de combinaison d'AZT et de 3TC, qu'en cas d'utilisation de la NVP-DU. Quand l'allaitement maternel est fréquent, il est particulièrement important d'inclure une composante de NVP-DU pour prévenir la TME ; la demi-vie prolongée de la NVP prévient en effet la transmission postnatale précoce par le lait maternel, qui est une part importante de cette transmission postnatale. Cette protection n'est pas observée en cas de prophylaxie par l'AZT (72,73).

1. Protocole de prophylaxie par ARV pour prévenir l'infection à VIH chez l'enfant pour une femme vue pendant la grossesse

Pour une femme qui n'a pas d'indication de TAR, le schéma prophylactique d'ARV recommandé pour prévenir la TME comprend les composantes suivantes : antepartum – AZT à partir de la 28^{ème} semaine de grossesse ou dès que possible par la suite ; intrapartum – AZT et 3TC + NVP-DU ; post-partum - pour la mère AZT et 3TC pendant 7 jours, et pour l'enfant dose NVP-DU et AZT pendant 7 jours (tableau 5). L'utilisation à grande échelle de ce schéma prophylactique réduira de façon importante le nombre de nouvelles infections à VIH chez l'enfant et permettra d'avoir un faible taux de résistance.

Là où les capacités sont suffisantes, il est fortement recommandé aux programmes nationaux d'adopter et de mettre en place ce schéma prophylactique pour la PTME. Les contextes opérationnels varient beaucoup tant entre les pays qu'au sein d'un même pays. Dans certaines situations, il faudra éventuellement faire appel à plus de moyens pour développer les capacités afin de mettre en place ce schéma prophylactique. Là où les capacités sont très limitées, il peut parfois être nécessaire de mettre en place le schéma prophylactique de NVP-DU (à la mère et à l'enfant), qui est le schéma prophylactique minimum absolu. Il faudra alors identifier les obstacles qui empêchent la mise en place de schémas prophylactiques plus efficaces et prendre des mesures concrètes pour les contourner. L'expansion de programmes de PTME utilisant de la NVP-DU doit être considérée comme une mesure temporaire en attendant que les mesures nécessaires soient prises pour pouvoir fournir des schémas prophylactiques plus efficaces.

Il est recommandé de commencer ce schéma prophylactique d'AZT à la 28^{ème} semaine de grossesse. Quand cela n'est pas faisable, l'AZT doit être commencé dès que possible par la suite. Plusieurs études ont montré que commencer plus tard l'AZT offre une certaine protection contre le risque de TME et peut donc être nécessaire pour les femmes qui commencent les soins prénatals à un stade plus avancé de la grossesse (8,46). Il est recommandé de donner de l'AZT et du 3TC à la femme intrapartum et pendant 7 jours post-partum pour réduire les résistances virales après la NVP-DU, que celle-ci soit donnée seule ou en combinaison

avec de l'AZT. Selon les études, l'AZT a été donné toutes les trois heures pendant le travail ou en dose de charge (600 mg) au début du travail. Bien que ces schémas prophylactiques n'aient pas été comparés directement, ils semblent être associés à une réduction similaire des taux de transmission. Le schéma prophylactique avec une double dose en début de travail est plus pratique et pourrait être privilégié lors d'une mise en œuvre à grande échelle. Les données disponibles quant à l'utilisation de l'AZT et du 3TC donnés intrapartum et post-partum à la mère afin de réduire les résistances viennent d'une étude où la NVP-DU était utilisée seule (57) ; il paraît cependant raisonnable de penser que ce schéma prophylactique peut aussi réduire les résistances à la NVP si la NVP-DU est donnée en association avec un schéma prophylactique court d'AZT. L'administration d'AZT/3TC seuls peut aussi entraîner le développement de résistances au 3TC ; mais il est peu probable que ceci survienne après une exposition limitée (7 jours). Ce type de résistance peut être observés dans des proportions allant jusqu'à 40% des cas chez les femmes qui reçoivent de l'AZT/3TC pour quatre semaines ou d'avantage (50,74). Pour éviter les résistances à la NVP, et malgré le fait que la NVP persiste chez la femme jusqu'à 21 jours après la prise, il est recommandé de donner une « couverture » d'AZT/3TC de 7 jours post-partum seulement pour éviter d'induire des résistances au 3TC qui pourraient survenir avec l'administration d'une « couverture » post-partum plus longue.

On peut envisager de ne pas donner la dose maternelle de NVP si la mère a reçu au moins quatre semaines d'AZT pendant la grossesse. Si la dose maternelle de NVP n'est pas donnée, ou si l'accouchement a lieu dans les deux heures suivant sa prise, la NVP-DU de l'enfant doit être administrée immédiatement après la naissance, associée à de l'AZT donné pendant 4 semaines au lieu d'une semaine (8,75,76). De plus, la mère doit alors recevoir de l'AZT intrapartum, mais n'a pas besoin de recevoir de 3TC intrapartum ni d'AZT+3TC post-partum. Le risque de résistance à la NVP peut donc être évité en ne donnant pas la dose de NVP à la mère ; mais cela rend le schéma prophylactique plus complexe, ce qui doit être pris en considération au moment du choix des schémas à mettre en œuvre dans les programmes.

Dans le cas où les capacités nécessaires ne sont pas réunies pour utiliser le schéma prophylactique recommandé, il peut être nécessaire d'utiliser d'autres schémas prophylactiques (tableau 6). Les directeurs de programme peuvent choisir de donner un schéma prophylactique d'AZT à partir de la 28^{ème} semaine de grossesse et intrapartum, et une dose unique d'AZT à l'enfant associée à 7 jours d'AZT, sans l'administration d'une « couverture » de 7 jours d'AZT/3TC à la mère. Ce schéma prophylactique est aussi efficace que la combinaison AZT et NVP-DU avec l'administration d'une « couverture » de 3TC pendant 7 jours ; mais il est associé à un risque plus important de résistance à la NVP. Là où les infrastructures ne permettent pas de mettre en œuvre un schéma prophylactique intrapartum, il est possible de donner de la NVP-DU pour prévenir la TME. C'est un schéma prophylactique efficace qui réduit la transmission de plus de 40% (48,49) ; mais il est moins efficace que le schéma prophylactique recommandé. Si l'on utilise la NVP-DU, il est préférable de donner aussi à la mère de l'AZT et du 3TC intrapartum puis pendant 7 jours pour réduire les résistances (57). L'AZT et le 3TC sont disponibles en association de médicaments en dose fixe, ce qui en facilite l'administration même dans les sites à infrastructures limitées. Si les infrastructures ne permettent pas de donner la composante AZT et 3TC, on doit donner la NVP-DU seule.

Différents schémas prophylactiques pour l'enfant ont été étudiés, avec des durées différentes, et utilisant un seul ou plusieurs ARV. Mais on ne connaît pas encore quel est le schéma prophylactique qui permet la réduction de la TME la plus importante. Le schéma prophylactique optimal pour l'enfant peut aussi dépendre de celui reçu par sa mère. Il est possible de donner la dose de NVP à l'enfant jusqu'à 72 heures après la naissance. Il est cependant préférable de la donner tout de suite après la naissance. En fait, de nombreux programmes on trouvé cela plus pratique.

Si la mère a reçu de l'AZT et de la NVP-DU, mais a reçu l'AZT pendant moins de quatre semaines durant la grossesse, l'enfant doit recevoir quatre semaines d'AZT au lieu d'une semaine. Cette recommandation est basée sur une étude en Thaïlande où les femmes ont reçu de l'AZT à partir de 35 semaines de grossesse et où le risque de transmission du VIH était moins élevé quand l'enfant avait reçu 6 semaines d'AZT par rapport à 3 jours d'AZT seulement (42).

Là où il est seulement possible de donner la NVP-DU, donner de l'AZT à l'enfant n'est pas recommandé pour des raisons programmatiques. En effet, la NVP-DU est donnée seule uniquement si les infrastructures sont très limitées. Pour administrer d'autres médicaments à l'enfant en plus de la NVP-DU, il faut s'assurer que la mère comprenne les instructions et que l'on dispose de formes sirop, ce qui n'est parfois pas possible. De plus, une étude au Malawi a montré que si la mère et l'enfant reçoivent tous les deux de la NVP-DU, on ne gagne pas en efficacité en rajoutant une semaine d'AZT à l'enfant par rapport à NVP-DU seule (77).

L'administration d'AZT ou d'AZT/3TC pendant une semaine à un enfant ayant reçu de la NVP-DU pourrait réduire les résistances à la NVP s'il devient infecté (57,78). Cependant, cette administration n'est pas recommandée pour des raisons d'ordre programmatique. En effet, en plus des raisons données ci-dessus, il n'existe pas association de médicaments en dose fixe d'AZT et de 3TC pour l'enfant, qui devrait donc recevoir trois médicaments différents, ce qui en complique l'administration. De plus, les mères qui reçoivent une « couverture » d'AZT/3TC en plus de la NVP-DU sont toutes infectées, et présentent donc des risque de résistance à la NVP. Tel n'est pas le cas des enfants dont la majorité serait exposée aux médicaments alors qu'ils ne sont pas infectés et ne présentent donc pas de risque de développer des résistances.

Recommandations clés

- *Les programmes de prévention de la TME sont fortement invités à mettre en place le schéma prophylactique par ARV recommandé pour prévenir la TME chez les femmes n'ayant pas d'indication de TAR. Ce schéma prophylactique consiste en : AZT à partir de la 28^{ème} semaine de grossesse (ou dès que possible par la suite) ; AZT et 3TC + NVP-DU intrapartum ; et pour la mère AZT et 3TC post-partum pendant 7 jours, et pour l'enfant NVP-DU et AZT pendant 7 jours (**recommandation de niveau A-I**).*
- *On peut envisager de ne pas donner la dose maternelle de NVP si la mère a reçu au moins 4 semaines d'AZT avant l'accouchement (**recommandation de niveau C-I**).*
- *Il est possible de donner la dose de NVP à l'enfant jusqu'à 72 heures après la naissance, mais il est préférable de la donner dès que possible après la naissance (**recommandation de niveau A-II**).*
- *Si la mère a reçu moins de quatre semaines d'AZT avant l'accouchement, il faut alors prolonger à quatre semaines l'administration d'AZT à l'enfant (**recommandation de niveau A-I**).*
- *En cas d'utilisation de NVP-DU (donnée seule ou en combinaison avec de l'AZT) pour la prévention de la TME, la femme doit recevoir de l'AZT et du 3TC intrapartum et pendant 7 jours post-partum pour prévenir la résistance à la NVP (**recommandation de niveau A-I**).*
- *Si l'accouchement a lieu dans les deux heures après que la mère ait pris la NVP-DU, l'enfant doit recevoir de la NVP-DU immédiatement après la naissance et de l'AZT pendant 4 semaines (**recommandation de niveau A-I**).*

2. Femme vivant avec le VIH qui est en travail et qui pas reçu de prophylaxie ARV

Il a été montré que plusieurs schémas prophylactiques d'ARV donnés pendant le travail et post-partum peuvent réduire la TME. Une méta-analyse de données individuelles provenant d'études de PTME faites en Afrique (70) montre qu'une combinaison d'AZT et de 3TC commencée au moment du travail a la même efficacité pour prévenir la TME que la NVP-DU. Les différents schémas prophylactiques par ARV ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients sont décrits dans le tableau 7.

Il est probable qu'un bon nombre de femmes ne seront identifiées comme vivant avec le VIH seulement au moment du travail. Un effort particulier doit être fait pour s'assurer que les services en matière de VIH, y compris l'évaluation clinique et immunologique pour déterminer l'éligibilité pour le TAR, fassent partie des services de suivi post-partum, et que ces femmes puissent en bénéficier.

Pour une femme en travail et qui n'a pas reçu de prophylaxie ARV pendant la grossesse, le schéma prophylactique recommandé pour prévenir la TME consiste en NVP-DU + AZT et 3TC intrapartum, l'administration d'une « couverture » de 7 jours d'AZT et 3TC post-partum pour la mère, et NVP-DU donnée immédiatement à la naissance et AZT pour quatre semaines pour l'enfant (tableau 7). La recommandation d'ajouter pour l'enfant quatre semaines d'AZT à la NVP-DU est basée sur l'extrapolation des résultats d'une étude faite en Thaïlande (42) montrant qu'une prophylaxie plus longue est plus efficace chez les enfants dont la mère a reçu moins de quatre semaines de traitement antepartum. Dans le cas présent, la mère ne reçoit aucun traitement au cours de la grossesse. Bien que les données justifiant une plus grande efficacité soient limitées, il est tout de même recommandé d'ajouter si possible cette composante et de donner quatre semaines d'AZT à l'enfant.

Comme alternative, on peut donner à la mère AZT + 3TC intrapartum et pendant une semaine après l'accouchement, et à l'enfant AZT + 3TC pendant une semaine. C'est le *South African Intrapartum NVP Trial (SAINT)* qui a montré que ce schéma prophylactique intrapartum/post-partum est efficace pour réduire la transmission, avec une efficacité à court terme équivalente à celle de la NVP-DU donnée seule (43,51). Les programmes qui n'ont pas la capacité suffisante pour mettre en place le schéma prophylactique recommandé doivent alors administrer la NVP-DU seule (tableau 7).

Recommandations clés

- *Pour une femme vivant avec le VIH en travail et qui n'a pas encore reçu d'ARV, le schéma prophylactique recommandé consiste en : intrapartum - NVP-DU + AZT et 3TC ; post-partum - AZT et 3TC pendant 7 jours pour la mère, et NVP-DU immédiatement après l'accouchement et AZT pendant quatre semaines pour l'enfant (**recommandation de niveau A I**).*
- *En cas d'accouchement imminent, il ne faut pas donner la dose de NVP à la mère, et suivre les mêmes recommandations que pour les enfants nés de mère vivant avec le VIH qui n'ont pas reçu de prophylaxie antirétrovirale antepartum et intrapartum (**recommandation de niveau A II**).*
- *Si l'accouchement a lieu dans les deux heures suivant la prise de NVP par la mère, l'enfant doit recevoir de la NVP-DU immédiatement après la naissance et de l'AZT pendant quatre semaines (**recommandation de niveau A I**).*

3. Enfant né de mère vivant avec le VIH n'ayant pas reçu d'ARV pendant la grossesse et pendant l'accouchement

Un essai mené en Afrique du Sud a évalué l'efficacité de schémas prophylactiques donnés seulement à l'enfant, en comparant chez l'enfant la NVP-DU à 6 semaines d'AZT (73). Il n'y avait pas de différence de transmission cumulée à 12 semaines de vie. Cependant, un essai clinique au Malawi a montré que si la mère ne prend pas d'ARV, il est plus efficace de donner à l'enfant de la NVP-DU et de l'AZT pendant une semaine que de la NVP-DU seule (53). Bien que les données sur l'efficacité ajoutée de quatre semaines d'AZT comparée à une semaine sont limitées, et en se basant sur la même étude de Thaïlande mentionnée plus haut, il est probable que de la NVP-DU et de l'AZT pour quatre semaines donnés à l'enfant sont plus efficaces que de la NVP-DU et de l'AZT pour une semaine (voir tableau 8).

Chez l'enfant dont la mère n'a pas reçu de prophylaxie ARV, le schéma prophylactique recommandé est la NVP-DU plus si possible quatre semaines d'AZT. Pour les programmes dont la capacité ne permet pas de fournir le schéma prophylactique recommandé, on doit donner de la NVP-DU avec une semaine d'AZT, ou de la NVP-DU seule.

Chez un enfant né de mère vivant avec le VIH n'ayant reçu aucune prophylaxie ARV, il faut donner les médicaments ARV immédiatement après la naissance, car la prophylaxie post-exposition sera probablement plus efficace que si ces médicaments sont donnés plus tardivement. Lorsque cela est faisable, la prophylaxie doit être commencée chez l'enfant dès qu'il ou elle peut tolérer une alimentation orale et dans les 12 premières heures de vie. Il est peu probable qu'une prophylaxie donnée après deux jours de vie soit efficace.

Recommandations clés

- *Pour un enfant né de mère vivant avec le VIH qui n'a reçu aucune prophylaxie ARV, il est recommandé de donner de la NVP-DU immédiatement après l'accouchement et quatre semaines d'AZT, car ce schéma prophylactique réduit d'avantage la transmission que de la NVP-DU donnée seule (**recommandation de niveau A-III**).*
- *Pour un enfant né de mère vivant avec le VIH qui n'a reçu aucune prophylaxie ARV antepartum ou intrapartum, la prophylaxie ARV doit être si possible commencée immédiatement à la naissance ou dans les 12 heures qui suivent la naissance (**recommandation de niveau A-III**).*

Tableau 6. Différentes approches pour l'utilisation de la prophylaxie antirétrovirale pour prévenir l'infection à VIH chez l'enfant

Classement	Moment de l'administration			Avantage	Inconvénients
	Grossesse	Travail	Post-partum		
Recommandé	AZT (≥28 semaines de grossesse)	NVP-DU ^a + AZT/3TC	Mère : AZT/3TC × 7 jours ^a Enfant : NVP-DU ^a + AZT × 7 jours ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Schéma prophylactique très efficace • Réduit de façon importante la transmission in utero et la transmission intrapartum • L'administration d'une « couverture » d'AZT/3TC à la mère réduit le risque de résistance à la NVP • L'AZT donné à l'enfant réduit le risque de résistance à la NVP (pour les enfants infectés) 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus long et plus complexe que les autres schémas prophylactiques
Alternative	AZT (≥28 semaines de grossesse)	NVP-DU	Enfant : NVP-DU + AZT × 7 jours ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Schéma prophylactique très efficace • Réduit de façon importante la transmission in utero et la transmission intrapartum • L'AZT donné à l'enfant réduit le risque de résistance à la NVP (pour les enfants infectés) 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque élevé de résistance à la NVP • Réponse virale probablement sub-optimale si un TAR contenant un INNTI est commencé dans les 6 mois après l'accouchement
Minimum	-	NVP-DU + AZT/3TC	Mère : AZT/3TC × 7 jours Enfant : NVP-DU	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace pour réduire la TME • L'administration d'une « couverture » d'AZT/3TC à la mère réduit le risque de résistance à la NVP 	<ul style="list-style-type: none"> • Moins efficace que le schéma prophylactique recommandé • Ne réduit pas la transmission in utero • Plus complexe à administrer que la NVP-DU donnée seule

Minimum	-	NVP-DU	<u>Enfant :</u> NVP-DU	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace pour réduire la TME • Schéma prophylactique le plus simple à administrer 	<ul style="list-style-type: none"> • Moins efficace que le schéma prophylactique recommandé • Ne réduit pas la transmission in utero • Fort risque de résistance à la NVP • Réponse virale probablement sub-optimale si un TAR comprenant un INNTI est commencé dans les 6 mois après l'accouchement
---------	---	--------	----------------------------------	--	--

A noter : pour connaître les doses, voir tableau 9.

^a On peut envisager de ne pas donner la dose maternelle de NVP si la mère a reçu au moins 4 semaines d'AZT pendant la grossesse. Si la dose maternelle de NVP n'est pas donnée, la dose de NVP de l'enfant doit être administrée immédiatement après la naissance, et il est recommandé de l'associer à de l'AZT donné pendant 4 semaines au lieu d'une semaine ; la mère n'a pas besoin de 3TC durant le travail ni d'AZT+3TC post-partum.

^b Si la mère a reçu moins de 4 semaines d'AZT pendant la grossesse, il est recommandé de donner à l'enfant de l'AZT pendant 4 semaines au lieu d'une semaine

Tableau 7. Prophylaxie ARV de la PTME pour une femme vivant avec le VIH qui n'a pas reçu de traitement ni de prophylaxie antepartum

Classement	Moment de l'administration		Avantages	Inconvénients
	Travail	Post-partum		
Recommandé	NVP-DU + AZT/3TC	<p>Mère : AZT/3TC x 7 jours</p> <p>Enfant : NVP-DU + AZT x 4 semaines^a</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La NVP-DU est efficace pour réduire la TME • L'administration d'une « couverture » d'AZT/3TC à la mère réduit le risque de résistance à la NVP • En cas d'allaitement maternel, un schéma prophylactique à base de NVP pourrait réduire la transmission postnatale précoce • Protocole de PTME en accord avec celui recommandé quand la mère a reçu une prophylaxie antepartum • L'AZT donné à l'enfant réduit le risque de résistance à la NVP (pour les enfants infectés) 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe à administrer que la NVP-DU donnée seule
Alternative	AZT/3TC	<p>Mère : AZT/3TC x 7 jours</p> <p>Enfant : AZT/3TC x 7 jours</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité équivalente à la NVP-DU intrapartum/post-partum • Pas de risque de résistance chez les femmes ou chez les enfants qui seraient infectés 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe à administrer que la NVP-DU donnée seule

Minimum	NVP-DU + AZT/3TC	<u>Mère</u> : AZT/3TC x 7 jours <u>Enfant</u> : NVP-DU ^a	<ul style="list-style-type: none"> • La NVP-DU est efficace pour réduire la TME • L'administration d'une « couverture » d'AZT/3TC à la mère réduit le développement de résistances 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe à administrer que la NVP-DU donnée seule
Minimum	NVP-DU	<u>Enfant</u> : NVP-DU	<ul style="list-style-type: none"> • La NVP-DU est efficace pour réduire la TME • Protocole le plus simple à administrer 	<ul style="list-style-type: none"> • Fort risque de résistance à la NVP, avec réponse virale probablement sub-optimale si un TAR à base de INNTI est commencé dans les 6 mois après l'accouchement

A noter : pour connaître les doses, voir tableau 9.

^a Dans cette situation, il y a peu de données sur l'efficacité des quatre semaines d'AZT données à l'enfant.

Tableau 8. Prophylaxie ARV de la PTME pour un enfant né de mère vivant avec le VIH qui n'a pas reçu de traitement ni de prophylaxie antepartum et intrapartum

Classement	Post-partum	Avantages	inconvénients
Recommandé	<i>Enfant:</i> NVP-DU immédiatement après la naissance + AZT x 4 semaines ^a	<ul style="list-style-type: none"> • La NVP-DU + AZT donnés à l'enfant sont plus efficaces pour réduire la TME que la NVP-DU seule • Protocole de PTME en accord avec celui recommandé quand la mère a reçu une prophylaxie antepartum et intrapartum • L'AZT donné à l'enfant réduit le risque de résistance à la NVP (pour les enfants infectés) 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe à administrer que la NVP-DU donnée seule
Alternative	<i>Enfant:</i> NVP-DU immédiatement après la naissance + AZT x 1 semaine	<ul style="list-style-type: none"> • Les données d'un essai clinique ont montré que la NVP-DU + AZT sont plus efficaces pour réduire la transmission que la NVP-DU donnée seule • L'AZT donné à l'enfant réduit le risque de résistance à la NVP (pour les enfants infectés) 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe à administrer que la NVP-DU donnée seule
Minimum	<i>Enfant:</i> NVP-DU immédiatement après la naissance	<ul style="list-style-type: none"> • Pour l'enfant, la prophylaxie par de la NVP-DU est équivalente à 6 semaines d'AZT • Schéma prophylactique le plus simple à administrer 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de résistance à la NVP pour les enfants infectés malgré la prophylaxie par la NVP

A noter : pour connaître les doses, voir tableau 9.

^a La NVP administrée immédiatement après la naissance, ou si possible dans les 12 heures qui suivent l'accouchement réduit probablement de façon plus importante la transmission que si elle est donnée plus tard. Dans cette situation, il y a peu de données sur l'efficacité des quatre semaines d'AZT données à l'enfant.

Tableau 9. Dose de médicaments utilisés dans les schémas prophylactiques de prévention de la transmission mère-enfant du VIH

Tous les schémas prophylactiques sont administrés par voie orale. Il existe des formulations pédiatriques pour les principaux médicaments utilisés dans les schémas prophylactiques actuels pour prévenir la TME (AZT, NVP et 3TC)

Schéma prophylactique	Antepartum	Intrapartum	Post-partum	Postnatal
SCHEMA PROPHYLACTIQUE AVEC COMPOSANTE ANTE-, INTRA- ET POST-PARTUM				
AZT PLUS NVP-DU	<p>Mère : AZT 300 mg deux fois par jour commencé à 28 semaines ou dès que possible par la suite</p>	<p>Mère : AZT 600 mg au début du travail</p>	Aucun	<p>Enfant : NVP 2 mg/kg en suspension par voie orale ou 6 mg en une prise immédiatement après la naissance^a PLUS AZT 4 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours^b OU NVP 2 mg/kg en suspension par voie orale immédiatement après la naissance</p>
		<p>OU AZT 300 mg au début du travail puis toutes les 3 heures jusqu'à l'accouchement</p>		
		<p>PLUS NVP-DU 200 mg au début du travail</p>		
« Couverture » d'AZT + 3TC administrés pendant 7 jours après l'accouchement	Aucun	<p>Mère : 3TC 150 mg au début du travail puis toutes les 12 heures jusqu'à l'accouchement^c</p>	<p>AZT 300 mg deux fois par jour pendant 7 jours PLUS 3TC 150 mg deux fois par jour pendant 7 jours</p>	

Schéma prophylactique	Antepartum	Intrapartum	Post-partum	Postnatal
SCHÉMA PROPHYLACTIQUE AVEC COMPOSANTE INTRA- ET POST-PARTUM				
AZT PLUS NVP-DU	Aucun	<u>Mère :</u> AZT 600 mg au début du travail	Aucun	<u>Enfant :</u> NVP 2 mg/kg suspension par voie orale immédiatement après la naissance PLUS AZT 4 mg/kg deux fois par jours pendant 4 semaines
		OU AZT 300 mg au début du travail puis toutes les 3 heures jusqu'à l'accouchement		
AZT PLUS 3TC	Aucun	PLUS NVP-DU 200 mg au début du travail	Aucun	<u>Enfant :</u> AZT 4 mg/kg deux fois par jour PLUS 3TC 2 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours
		<u>Mère :</u> AZT 600 mg au début du travail		
		OU AZT 300 mg au début du travail puis toutes les 3 heures jusqu'à l'accouchement		<u>Mère :</u> AZT 300 mg deux fois par jour PLUS 3TC 150 mg deux fois par jour

		PLUS 3TC 150 mg au début du travail puis 3TC 150 mg toutes les 12 heures jusqu'à l'accouchement		
NVP-DU	Aucun	NVP 200 mg au début du travail	Aucun	Enfant : NVP 2 mg/kg suspension par voie orale immédiatement après la naissance
SCHEMA PROPHYLACTIQUE AVEC UNIQUEMENT LA COMPOSANTE POUR L'ENFANT				
AZT	Aucun	Aucun	Aucun	Enfant : NVP 2 mg/kg suspension par voie orale immédiatement après la naissance
PLUS				PLUS
NVP-DU				AZT 4 mg/kg deux fois par jour pendant 4 semaines

^a Les enfants qui reçoivent la NVP-DU peuvent recevoir cette dose immédiatement ou dans les 72 heures après la naissance. Il est préférable de donner si possible la dose de NVP de l'enfant à la naissance ou avant la sortie de la structure de santé ; de nombreux programmes de PTME ont trouvé cela plus pratique que d'administrer la dose 48 ou 72 heures après l'accouchement.

^b Si la mère reçoit moins de quatre semaines d'AZT au cours de la grossesse, il est recommandé de donner quatre semaines d'AZT à l'enfant au lieu d'une semaine.

^c L'ajout d'AZT plus 3TC durant 7 jours inclut l'administration du 3TC en plus de l'AZT pendant le travail

IX. INNOCUITÉ DES ANTIRÉTROVIRAUX POUR LA FEMME ENCEINTE ET SON ENFANT

Au cours de la grossesse, les ARV peuvent être donnés soit en schéma thérapeutique combinant trois ARV si la femme a besoin de traitement pour sa propre santé, soit en schéma prophylactique court donné à la femme et l'enfant pour prévenir la TME. Lors de la sélection des ARV, il faut prendre en compte le contexte de grossesse et d'allaitement qui influence l'efficacité de la prévention de la TME et aussi le risque de toxicité chez la femme et chez l'enfant. D'une manière générale, il faut toujours gérer ces difficultés en garantissant le meilleur traitement possible pour préserver la santé de la mère. Tous les ARV présentent des degrés variables de toxicité qui peut être transitoire ou à long terme, et qui peut affecter la femme et/ou son enfant. Les bénéfices du traitement pour une femme sous TAR sont à la fois la réduction du risque de progression de sa maladie et du risque de décès, et la réduction de la PTME. Lorsque les ARV ne sont utilisés que pour la PTME, il faut mettre comparer le risque d'exposition des femmes et des enfants à un ou plusieurs ARV pendant une période limitée au bénéfice de prévenir la TME.

Que ce soit pour la femme enceinte, le fœtus ou l'enfant, l'ampleur du risque varie en fonction du moment de la prise des ARV, de la durée de l'exposition et du nombre de médicaments auquel il (elle) a été exposé(e). De plus, il est difficile de connaître la pharmacocinétique exacte des ARV, car leur absorption, leur distribution, leur métabolisme, et leur élimination peuvent être modifiés par les changements physiologiques dus à la grossesse.

1. Innocuité des ARV utilisés pour traiter la femme enceinte

Une discussion plus détaillée sur la toxicité des ARV en dehors de la grossesse se trouve dans les recommandations de l'OMS pour l'adulte (15). Ce chapitre traite spécifiquement des problèmes de toxicité au cours de la grossesse.

1.1. Analogues de nucléoside et de nucléotide inhibiteurs de la transcriptase inverse

L'AZT et le 3TC sont les INTI pour lesquels on a le plus d'expérience clinique chez la femme enceinte. Ce sont donc les INTI privilégiés dans cette situation. Les alternatives de INTI donnés dans un TAR de première intention sont l'ABC, le d4T et l'emtricitabine (FTC). Des études pharmacocinétiques chez la femme enceinte montrent qu'il n'est pas nécessaire de modifier les doses d'AZT, de 3TC, d'ABC ou de d4T (79–81). Les données sur l'utilisation du FTC chez la femme enceinte sont limitées ; les données sur le 3TC (qui a une structure similaire) suggèrent cependant qu'une dose standard de FBC est adéquate.

La toxicité majeure de l'AZT est hématologique (anémie et neutropénie). En cas d'anémie sévère (hémoglobine < 7 g/dl) chez une femme enceinte, il faudra donc plutôt envisager l'utilisation d'autres INTI comme le d4T ou l'ABC. Le TDF est un analogue de nucléotide qui a été inclus comme option possible pour les schémas thérapeutiques de première intention de l'adulte. On n'a pour l'instant qu'une expérience limitée de son utilisation au cours de la grossesse. Des études sur des petits de singes exposés in utero au TDF ont montré un retard de croissance fœtal et une réduction de la porosité osseuse apparaissant dans les deux mois qui suivent le début du traitement chez la mère (82,83). Certaines études chez l'enfant recevant un traitement au long cours à base de TDF ont identifié un risque accru de déminéralisation osseuse ; d'autres études n'ont pas identifié ce phénomène (84–86). La signification clinique de ces résultats pour les enfants exposés in utero au TDF n'est pas connue et est en cours d'évaluation.

Il est possible de donner à une femme du didanosine (ddl) dans un schéma thérapeutique de TAR de deuxième intention. Les études faites chez la femme enceinte suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'en modifier le dosage pendant la grossesse (87). Plusieurs cas d'acidose lactique ont cependant été signalés chez des femmes enceintes qui prenaient du ddl en combinaison avec du d4T ; certains cas ont été fatals pour la mère ou pour le fœtus. Toutes ces femmes avaient commencé à prendre cette combinaison avant le début de la grossesse et l'avaient continuée pendant la grossesse ; toutes présentèrent des symptômes d'acidose lactique à un stade avancé de la grossesse (88,89). Il faut donc éviter de donner pendant la grossesse une double combinaison d4T et ddl, car celle-ci pourrait augmenter le risque de survenue d'acidose lactique.

Le nombre de grossesses suivies prospectivement avec une surveillance de l'exposition au cours du premier trimestre est maintenant suffisant pour détecter une augmentation d'une fois et demie du risque d'anomalie congénitale après exposition à l'AZT et au 3TC et un doublement de ce risque après exposition à l'ABC (34). Une telle augmentation n'a pas été observée. Des anomalies congénitales ont été retrouvées chez 13 (6,3%) des 205 enfants nés vivants exposés au ddl au cours du premier trimestre de la grossesse à comparer à 2 (1,1%) des 190 enfants exposés au ddl plus tard au cours de la grossesse (34). On n'a pas retrouvé de tendance particulière dans ces anomalies congénitales ; il est cependant nécessaire de continuer le suivi des taux et des types d'anomalies.

1.2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Une expérience clinique importante a déjà été accumulée sur l'utilisation de la NVP chez la femme enceinte, et son efficacité à réduire la TME a été prouvée ; c'est donc l'INNTI de choix pour le TAR pendant la grossesse (49,51). Les effets indésirables les plus fréquents associés à la NVP sont la toxicité hépatique et les éruptions cutanées. Les toxicités hépatiques symptomatiques et les toxicités cutanées sévères sont rares en cas d'utilisation chronique de la NVP ; elles sont cependant plus fréquentes chez la femme que chez l'homme, et surviennent le plus souvent au cours des 6 à 12 premières semaines qui suivent le début du traitement. La toxicité hépatique est probablement liée en partie à un phénomène ayant un médiateur immunitaire ; elle est en effet plus fréquente quand on commence un TAR par un schéma thérapeutique à base de NVP chez une femme avec un nombre de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ ou chez un homme avec un nombre de CD4 supérieur à 400 cellules/mm³ (90–93). L'analyse de plusieurs études faites aux Etats-Unis et portant sur environ 600 femmes avec tout un éventail de nombre de CD4 a mis en évidence une toxicité hépatique symptomatique dans 10% des cas et une toxicité létale dans 0,7% des cas si le nombre de CD4 était supérieur à 250 cellules/mm³, alors que si le nombre de CD4 était inférieur à 250, elle a mis en évidence une toxicité hépatique symptomatique dans 1 2% des cas et aucun cas de toxicité létale (91,93). Plusieurs cas ont été signalés chez la femme enceinte, mais on ne sait cependant pas si la grossesse est un facteur favorisant de ce type de toxicité (94–96).

Commencer un TAR qui contient de la NVP chez une femme qui a un nombre de CD4 entre 250 et 350 cellules/mm³ pourrait poser des problèmes. Cette situation peut arriver car le TAR est maintenant recommandé pour les femmes enceintes avec un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ et un stade clinique 3 de l'OMS. Chez la femme avec des CD4 dans cet

intervalle, le risque exact d'hépatite symptomatique ou d'hépatite létale associé à la NVP n'est pas clairement connu, car on ne dispose de données que sur environ 200 femmes ayant un nombre de CD4 entre 250 et 399 cellules/mm³, toutes venant de pays à revenus élevés. Avec un nombre de CD4 dans cette fourchette, une hépatite symptomatique létale a été observée dans 0,4% des cas ; la mortalité était plus élevée (1,1%) chez les femmes ayant un nombre de CD4 supérieur à 400 cellules/mm³. Parmi les cas publiés de toxicité de NVP utilisée à long terme et pour lesquels le nombre de CD4 est connu, presque tous (mais pas tous) les cas d'hépatite symptomatique ou létale sont retrouvés chez des femmes ayant un nombre de CD4 supérieur à 350 cellules/mm³. Il y a probablement un gradient de risque de toxicité chez les femmes ayant un nombre de CD4 supérieur à 350 cellules/mm³ ; le risque le plus élevé se retrouverait chez les femmes ayant un nombre de CD4 élevé et un statut immunitaire relativement conservé, comme par exemple chez les femmes qui ne sont pas infectées et qui reçoivent une prophylaxie post-exposition à base de NVP (97,98).

Certaines études faites dans des situations à ressources limitées et principalement chez des femmes enceintes suggèrent que le risque d'hépatite toxique associé à la prise de NVP serait moins élevé que celui observé dans les pays à revenus élevés. Ces études ont relevé une élévation des enzymes hépatiques de grade 3 ou 4 chez environ 4 à 7% des femmes avec différents nombres de CD4 (62,63,65,99,100). Cependant, des taux plus élevés d'hépatites symptomatiques sévères ont, à l'opposé, également été retrouvés dans une étude faite en Afrique du Sud chez des femmes enceintes dont le nombre de CD4 à l'inclusion devait être supérieur à 200 cellules/mm³ (la médiane du nombre de CD4 chez celles ayant présenté une toxicité hépatique précoce était de 406 cellules/mm³) (101). Les données concernant les femmes recevant de la NVP en situation de ressources limitées sont à ce jour relativement peu nombreuses. Il est donc urgent d'avoir plus d'information sur la toxicité de la névirapine dans ces situations.

Le suivi fait grâce à l'*Antiretroviral Pregnancy Registry* n'a pas relevé d'augmentation du risque global d'anomalies congénitales après exposition à la NVP au cours du premier trimestre de grossesse (34). L'EFV (l'alternative d'INNTI à utiliser pour un traitement de première intention) pourrait augmenter le risque d'anomalies congénitales. Des anomalies importantes (anencéphalie, anophtalmie, fente palatine) ont été observées chez des petits de singes après exposition in utero à de l'EFV à des taux médicamenteux équivalents aux taux thérapeutiques utilisés chez l'être humain (102). La valeur prédictive des études animales pour l'homme n'est cependant pas connue ; il est donc difficile d'évaluer le risque tératogène chez l'être humain à partir du risque observé chez l'animal. Chez l'être humain, des anomalies du système nerveux central ont pour l'instant été signalées dans quatre cas d'enfants étudiés de façon rétrospective après avoir été exposés à l'EFV au cours du premier trimestre de la grossesse (trois cas de myéloméningocèle et un cas de syndrome de Dandy-Walker) (103-105).

Un registre prospectif de suivi de grossesses dans lequel les femmes sont incluses avant de connaître l'issue de la grossesse et avant de faire des tests tels qu'une échographie anténatale a investigué 228 enfants nés vivants après exposition à l'EFV au cours du premier trimestre. Dans ce registre, des anomalies congénitales ont été observées chez 5 enfants (2,2% ; intervalle de confiance à 95% : 0,7 5,1%) (34). Dans cette étude, aucune des anomalies signalées prospectivement n'était semblable à celles observées chez l'animal dans les essais

cliniques ou parmi les cas signalés. Le nombre d'enfants nés vivants qui ont été suivis serait maintenant suffisant pour détecter un doublement du risque d'anomalies congénitales après exposition à l'EFV au cours du premier trimestre de la grossesse ; une telle augmentation n'a pas été observée (106). Les études prospectives dont on dispose n'ont cependant pas une puissance suffisante pour tirer des conclusions définitives sur le risque spécifique d'anomalies congénitales comme les anomalies du tube neural, et des études faites sur d'avantage de sujets sont donc nécessaires.

L'EFV est classé dans les médicaments de catégorie D par la *United States Food and Drug Administration* qui a notifié que « le risque pour le fœtus humain a été prouvé, en se basant sur les données concernant les effets secondaires observés lors de son utilisation au cours d'investigations et de la surveillance après commercialisation. Cependant les bénéfices potentiels de son utilisation chez la femme enceinte pourraient être acceptable en dépit de ses risques potentiels » (103). De ce fait, l'EFV n'est pas recommandé chez la femme en âge de procréer à moins de pouvoir garantir une contraception efficace. Il demeure une option possible pour rentrer dans la composition d'un schéma thérapeutique de première intention pour une femme en âge de procréer chez qui on peut garantir une contraception efficace ou pour une femme enceinte au cours du second ou du troisième trimestre de grossesse qui ne peut pas recevoir de NVP (par exemple une femme enceinte qui aurait présenté une toxicité sévère à la NVP ou atteinte de tuberculose). Une femme en âge de procréer chez qui on commence un schéma thérapeutique à base d'EFV ne devrait pas tomber enceinte avant de commencer le TAR.

Une femme qui reçoit un TAR contenant de l'EFV doit avoir accès à des méthodes de contraception efficaces pour réduire les chances de survenue d'une grossesse non désirée. Il peut être nécessaire de fournir un conseil et un soutien continu pour assurer l'efficacité de cette contraception. Une incidence annuelle de grossesse de 2,6% a été retrouvée dans une étude récente en Côte d'Ivoire portant sur 548 femmes recevant de l'EFV, bien qu'un conseil en matière de planning familial et sur l'utilisation de la contraception hormonale ait été fourni (108).

1.3. Inhibiteurs de la protéase

Il est plus difficile d'établir des recommandations pour les traitements de deuxième intention de la femme enceinte, car l'expérience de l'utilisation des IP pendant la grossesse est limitée. Ceux avec lesquels on a le plus d'expérience sont le SQV/r et le nelfinavir (NFV) (109,110). Il n'est pas nécessaire de modifier les doses de SQV/r durant la grossesse (109). Il a été montré que des doses standard de NFV (1250 mg deux fois par jour) sont suffisantes pour atteindre des taux acceptables chez la femme enceinte ; mais certaines études suggèrent que les taux de NFV sont très variables pendant la grossesse (111–113). Certains résultats suggèrent que les taux médicamenteux obtenus avec le lopinavir (potentialisés par le ritonavir - LPV/r) en capsule sont plus bas chez la femme enceinte au cours du troisième trimestre de grossesse (114,115) ; une autre étude a cependant montré que la plupart des femmes recevant une dose standard avaient des taux plasmatiques satisfaisants (116). Il n'y a pour l'instant pas de données sur les taux obtenus chez la femme enceinte avec la formulation de LPV/r en comprimés résistants à la chaleur ; une dose standard peut cependant être donnée en attendant que de telles données soient disponibles. Les taux d'indinavir (IDV) sont plus bas pendant la grossesse et le post-

partum (112,117) ; des données limitées suggèrent cependant que l'IDV associé à une faible dose de ritonavir pour le potentialiser pourrait permettre d'atteindre des taux satisfaisants (118). Il n'y a pas de données chez la femme enceinte concernant l'atazanavir potentialisé par du ritonavir (ATV/r) ou le fosamprenavir potentialisé par du ritonavir (fos APV/r) ; en attendant que de telles données soient disponibles, ces médicaments ne doivent être employés que si aucune alternative n'est disponible.

Les résultats concernant les effets potentiels des TAR à base d'IP au cours de la grossesse sur l'issue de la grossesse sont contradictoires. Certaines études ont suggéré qu'il y aurait un risque plus élevé de prématurité chez les femmes ayant reçu un IP pendant la grossesse ; d'autres études n'ont pas confirmé ces résultats (110,119–122). Il y a très peu de données concernant les risques associés à l'utilisation du TAR au cours de la grossesse en situation de ressources limitées. Des études d'observation en Côte d'Ivoire et en Thaïlande ont trouvé des taux similaires d'accouchement prématuré chez les femmes qui ont reçu un TAR et chez celles qui ont reçu un schéma prophylactique avec la NVP-DU seule ou combinée à une autre ARV (63, 66). Les premières études ont suggéré que les IP pourraient être associés à un risque d'hyperglycémie ou de diabète pendant la grossesse ; des données plus récentes n'ont pas confirmé cette association. Certaines données suggèrent que les femmes vivant avec le VIH pourraient avoir un risque plus élevé de diabète gestationnel que celles qui ne sont pas infectées (123,124). Il y a aussi des résultats contradictoires concernant l'utilisation des IP pendant la grossesse et la survenue de pré-éclampsie (124-126). Chez les femmes qui doivent recevoir un traitement de deuxième intention et qui soit commencent une grossesse alors qu'elles reçoivent un traitement à base d'IP, soit doivent changer de médicament pendant la grossesse, le bénéfice du traitement pour la mère l'emporte sur les risques théoriques de causer une issue défavorable à sa grossesse ; le traitement doit donc être instauré ou continué comme requis. Le nombre de grossesses avec exposition au NFV et au RTV au cours du premier trimestre qui ont été suivies serait maintenant suffisant pour détecter un doublement du risque d'anomalies congénitales ; une telle augmentation n'a pas été observée à ce jour (34). Le nombre de grossesses suivies n'est pas suffisant pour faire des commentaires quant à l'utilisation des autres IP.

1.4. Effet à long terme de l'exposition in utero aux ARV sur les enfants

Il est nécessaire d'étudier d'avantage l'effet à long terme de l'exposition in utero des enfants aux combinaisons d'ARV. Les données venant de pays à revenus élevés sont contradictoires. Dans une large cohorte française, des symptômes cliniques d'anomalie du fonctionnement mitochondrial ont été observés chez 0,26% des enfants non infectés mais nés de mère ayant reçu un TAR pendant la grossesse ; la mortalité était de 0,07% (127). Les enfants atteints présentaient principalement des symptômes neurologiques, parfois accompagnés d'une élévation importante de l'acide lactique ; les biopsies ont montré des anomalies du fonctionnement des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ces anomalies n'ont cependant pas été retrouvées dans d'autres cohortes en Europe et aux Etats-Unis (128,129). Plusieurs groupes de recherches ont observé des anomalies hématologiques persistantes sans symptômes cliniques chez des enfants non infectés exposés in utero au TAR (129,130). Le suivi à plus long terme continue chez les enfants non infectés nés de mère vivant avec le VIH ayant reçu un TAR pendant la grossesse. Il permettra d'améliorer l'évaluation des risques associés à cette exposition.

2. Innocuité des ARV utilisés en prophylaxie pour prévenir l'infection à VIH chez les enfants

On a rarement constaté de problèmes de toxicité à court terme dans les essais cliniques de PTME, après l'utilisation des schémas prophylactiques par ARV recommandés dans les situations de ressources limitées (131). Dans plusieurs essais contrôlés et dans des études de suivi à long terme, il n'a pas été retrouvé d'association entre l'utilisation d'AZT pour la PTME et la survenue chez la femme de problèmes de toxicité clinique ou biologique (45,132) ; il n'y a cependant pas de données concernant la toxicité éventuelle associée à l'utilisation de schémas prophylactiques longs d'AZT en Afrique où les anémies sont fréquentes. Des essais menés en Thaïlande suggèrent que les anémies sévères sont rares chez les femmes recevant de l'AZT à partir de la 28^{ème} semaine de grossesse. Dans les essais menés en Afrique, il n'a pas été retrouvé d'augmentation de la toxicité hématologique chez les femmes ayant commencé l'AZT aux environs de la 36^{ème} semaine de grossesse (9,42,46,47,52,55). Bien que les données de ces essais soient rassurantes, on ne sait pas si l'utilisation de l'AZT à partir de la 28^{ème} semaine de grossesse entraînera des anémies sévères quand il sera utilisé là où les anémies sont fréquentes et où elles sont rarement dépistées chez les femmes.

Une étude française a montré que la prise pour la PTME d'AZT et de 3TC par la mère à partir du deuxième trimestre de grossesse et par l'enfant pendant 6 semaines après la naissance était associée à des taux plus élevés d'anémie et de neutropénie chez l'enfant que ceux observés chez les enfants exposés à l'AZT seul (50). Lors de l'utilisation des schémas prophylactiques recommandés en situation de ressources limitées, l'exposition à l'AZT et 3TC au cours de la grossesse et lors de la prise par l'enfant est moins prolongée et la survenue de toxicité hématologique sévère semble rare (43,44,46,131).

Dans l'ensemble des essais cliniques existants, très peu de problèmes de toxicité associés à l'utilisation de la NVP-DU ont été relevés (131). Ces essais ont inclus plus de 1600 femmes ainsi que leurs enfants ayant reçu l'un comme l'autre de la NVP-DU. Chez les femmes comme chez leurs enfants la survenue de toxicité hépatique ou d'éruption cutanée était rare, et il n'y avait pas de différence entre le groupe ayant reçu de NVP-DU et les groupes de comparaison (placebo, AZT seul, ou AZT et 3TC) (6,37,39,131). On n'a pas non plus retrouvé de problèmes de toxicité majeure chez la femme ou chez l'enfant dans des études plus récentes où la NVP-DU était combinée à de l'AZT ou à de l'AZT et du 3TC donnés pendant la grossesse (9,46,63). Aucun signe de toxicité à long terme n'a été noté au cours du suivi à cinq ans des enfants inclus dans l'essai HIVNET 012 mené en Ouganda et utilisant de la NVP-DU.

Une étude a comparé deux types de prophylaxie donnée à l'enfant : NVP-DU seule ou en combinaison avec de l'AZT. Cette étude a retrouvé d'avantage d'anomalies peu sévères (grade 1) et transitoires des paramètres hématologiques et des enzymes hépatiques à 6 semaines chez les enfants ayant reçu de la NVP-DU en combinaison avec l'AZT comparé à ceux ayant reçu la NVP seule (133,134).

Au total, l'utilisation des schémas prophylactiques recommandés par l'OMS présente donc un très faible risque de toxicité à court et moyen terme chez la femme et chez l'enfant ; la toxicité semble se limiter à des anomalies hématologiques mineures et transitoires. Le principal

problème lié à l'utilisation de ces schémas prophylactiques est la sélection de virus résistants et les implications que cela peut avoir sur les options de traitement des femmes et des enfants qui sont infectés (voir chapitre X).

Recommandations clés

- *L'EFV n'est pas recommandé chez la femme en âge de procréer éligible pour le TAR à moins de pouvoir garantir une contraception efficace (**recommandation de niveau A-IV**).*
- *L'EFV demeure une option possible comme composante INNTI pour un schéma thérapeutique de première intention au cours du second ou du troisième trimestre de grossesse chez une femme enceinte qui ne peut pas recevoir de NVP (**recommandation de niveau A III**).*
- *Une femme sous TAR basé sur de l'EFV et qui désire une grossesse doit changer pour un schéma thérapeutique basé sur de la NVP, sur trois INTI ou sur un IP (**recommandation de niveau A-IV**).*
- *Il faut éviter de donner pendant la grossesse une double combinaison d4T et ddl, du fait du risque accru potentiel d'acidose lactique qui y est lié (**recommandation de niveau A II**).*

X. RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS APRÈS UNE PROPHYLAXIE ARV POUR PRÉVENIR L'INFECTION À VIH CHEZ LE NOURRISSON

1. Informations préliminaires

Une résistance aux médicaments du VIH peut survenir chez une femme recevant un schéma prophylactique combinant trois ARV ; ce phénomène est cependant plus fréquent en cas de schéma prophylactique contenant un seul ou deux ARV. La résistance virale est un problème potentiel pour les femmes après leur exposition à des schémas prophylactiques courts par ARV pour la PTME et pour leurs enfants s'ils sont infectés. Ceci est particulièrement vrai dans le cas de l'utilisation de la NVP et du 3TC ; pour ces médicaments, une seule mutation peut entraîner une résistance de haut niveau, alors qu'il faut de multiples mutations séquentielles pour obtenir une résistance à l'AZT.

Un schéma prophylactique sub-optimal favorise la réplication de virus résistants par rapport au virus sauvage ; cela entraîne une augmentation du nombre de virus qui présentent des mutations de résistance. En cas d'arrêt du médicament, la pression de sélection disparaît et le virus sauvage redevient la souche prédominante. De faibles taux de résistance peuvent cependant persister longtemps. Les conséquences cliniques de la sélection de ces mutations de résistance en terme de réponse aux futures options de TAR sont en cours d'étude.

La résistance à l'AZT n'est généralement observée qu'après plusieurs mois de traitement sub-optimal (135,136). Cette résistance émerge plus rapidement en cas de maladie VIH avancée. A ce jour, les études n'ont montré qu'une faible prévalence de résistance à l'AZT après un schéma prophylactique court d'AZT pour la PTME. Il est peu probable que l'exposition à l'AZT suite à l'utilisation des schémas prophylactiques recommandés pour la PTME ait une influence sur les futures options de TAR.

La résistance au 3TC peut se développer plus rapidement, même si celui-ci est donné en combinaison avec de l'AZT. Le risque de résistance au 3TC est corrélé à la durée de l'exposition au médicament. Une étude de cohorte française a retrouvé un taux global de résistance au 3TC de 39% chez les femmes 6 semaines après l'accouchement. Dans cette étude, une résistance au 3TC a été détectée chez 50% (37 sur 74) des femmes ayant reçu du 3TC pendant plus de deux mois, chez 20% (14 sur 70) de celles qui en ont reçu pendant un à deux mois et chez aucune des 12 femmes qui en ont reçu moins d'un mois(38). Dans l'étude multicentrique Petra, une résistance a été détectée une semaine après l'accouchement chez 12% des femmes ayant reçu de l'AZT et du 3TC à partir de 36 semaines de grossesse, puis intrapartum et pendant une semaine post-partum (74). Aucune résistance à l'AZT ni au 3TC n'a cependant été retrouvée chez celles ayant reçu cette combinaison seulement intrapartum et pour une semaine post-partum (74,137).

La NVP a une demi-vie longue ; certaines femmes présentent encore des taux détectables jusqu'à 21 jours post-partum après la prise d'une dose unique (138). Ceci est un avantage, la NVP-DU pouvant prévenir non seulement la TME intrapartum, mais aussi la transmission postnatale pendant les premières semaines de vie de l'enfant (72). Mais la femme est aussi exposée pendant une longue période à des taux sub-optimaux de NVP, ce qui favorise l'apparition de résistances. Le risque de résistance à la NVP après exposition à une dose unique est surtout lié à la charge virale plasmatique de la mère et au nombre de ses CD4 au moment de l'exposition (139). Les autres facteurs influençant ce risque sont le sous-type viral (plus fréquent pour le

sous-type C que pour les sous-types D et A) (140-141), la compartimentalisation (par exemple plasma ou lait maternel), le nombre de doses de NVP reçues par la femme pendant le travail, et la durée depuis la prise de la NVP-DU. Le risque de résistance à la NVP après l'administration de deux doses est environ deux fois plus élevé qu'après une dose unique (137).

Il est difficile de comparer directement les taux de résistance entre différentes études, car la charge plasmatique, le nombre de CD4, les sous-types de virus, les techniques utilisées pour détecter les résistances, et bien d'autres paramètres, varient d'une étude à l'autre. En utilisant des techniques standard de génotypage, une résistance aux INNTI peut être détectée dans environ 25 à 50% des cas chez une femme ayant reçu de la NVP-DU ; avec des techniques plus sensibles comme la PCR en temps réel, on retrouve une résistance dans 60 à 89% des cas (142-145). La proportion de variants viraux qui présentent une résistance à la NVP diminue avec le temps. Mais en utilisant des techniques sensibles, on peut détecter de faibles taux de virus résistant jusqu'à un an ou même d'avantage après l'exposition. La résistance à la NVP entraîne aussi une résistance croisée à l'EFV.

Des souches virales résistantes à la NVP sont aussi sélectionnées chez les femmes qui reçoivent de la NVP en plus d'autres ARV pour la PTME ; les taux de résistance seraient alors moins élevés qu'en cas d'exposition à la NVP-DU seule. Il existe aussi un risque de résistance à la NVP quand un schéma prophylactique de trois ARV à base de NVP est arrêté après l'accouchement, car la NVP a une plus longue demi-vie que les INTI. Dans une étude menée en Irlande, un taux de résistance de 15% a été retrouvé chez des femmes recevant un schéma prophylactique de trois ARV dont la NVP pendant la grossesse puis arrêté après l'accouchement (146).

Les mutations détectées chez une femme et chez son enfant sont différentes. Une résistance virale a été détectée chez 33 à 55% des enfants infectés par le VIH et qui ont été, ainsi que leur mère, exposés à de la NVP-DU (68,139). Dans la plupart des cas, les enfants présentant une résistance à la NVP étaient infectés dès la naissance. Ceci suggère que les mutations entraînant une résistance sont sélectionnées de *novo* chez ces enfants, quand leur propre virus est en phase de réplication active au moment de l'exposition à la NVP, plutôt que dues à une transmission de souches résistantes de la mère, phénomène qui semble être rare.

2. Prévention de la résistance à la NVP

Le risque de résistance aux ARV est fortement lié à la charge virale de la mère et au nombre de ses CD4 au moment de l'exposition. Les femmes qui ont le risque le plus élevé de résistance à la NVP après exposition à une dose unique sont donc celles qui sont à un stade plus avancé de leur maladie VIH et pour qui il est recommandé de commencer le TAR. La principale méthode pour prévenir la résistance à la NVP est donc d'évaluer l'éligibilité de toutes les femmes enceintes pour le TAR, si possible en faisant une numération des CD4 en plus de l'évaluation du stade clinique, et de donner le TAR aux femmes qui en ont besoin. La résistance après la NVP-DU est plus rare chez les femmes qui n'ont pas d'indication de TAR. Il y a peu de chances que ces femmes aient besoin de TAR pendant les 6 mois qui suivent la grossesse, et certaines études suggèrent que l'exposition à de la NVP-DU n'affecte pas l'efficacité du TAR si celui-ci est commencé après six mois.

De plus en plus de données suggèrent que l'incidence de résistances pourrait être réduite si l'on donne (en plus de la NVP-DU) deux INTI pendant l'accouchement et pour une courte période en post-partum après la prise de NVP-DU (57,67,68). La NVP a une longue et peut être encore détectée jusqu'à trois semaines après l'accouchement ; le fait de donner deux INTI pendant un certain temps après que la femme ait reçu de la NVP-DU empêchera donc la réplication virale et diminuera ainsi l'apparition de résistances. En Afrique du Sud, un essai randomisé a montré que le développement de résistances diminue de 60% à environ 10% en donnant de l'AZT et du 3TC pendant le travail en même temps que la NVP-DU, puis pendant les 7 jours post-partum (57). Au vu de la demi-vie prolongée de la NVP, il serait tentant de poursuivre plus longtemps les deux INTI. Mais l'administration d'une « couverture » plus longue d'AZT et de 3TC pourrait favoriser le développement de résistance au 3TC. On ne connaît pas encore ni la composition exacte, ni la durée du schéma prophylactique optimal permettant la meilleure réduction du risque de résistance, mais des études sont en cours (57,67).

3. Conséquences des résistances aux médicaments

Le développement de souches résistantes au 3TC ou à la NVP après un prophylaxie ARV courte ne semble pas être associé avec un risque plus élevé de TME au cours de la grossesse concernée. Des études récentes en Côte d'Ivoire, en Afrique du Sud et en Ouganda ont également montré que l'exposition préalable à de la NVP-DU ne réduit pas l'efficacité de la NVP-DU pour les grossesses ultérieures (147,148).

On dispose également de quelques données sur l'efficacité du TAR chez les femmes qui ont préalablement reçu certains schémas prophylactiques pour la PTME. Une étude en Thaïlande suggère que la suppression virale maximale est moins fréquente chez les femmes qui ont préalablement reçu de la NVP-DU et qui reçoivent par la suite un TAR à base de NVP ; les réponses cliniques et immunologiques étaient cependant similaires dans cette étude, que les femmes aient été exposées ou non à de la NVP-DU (149). La durée entre le moment de l'exposition à la NVP-DU et le début du TAR à base de INNTI pourrait avoir une certaine importance et influencer les décisions concernant le traitement (voir tableau 10). La réponse virale à un TAR à base de INNTI pourrait être moins favorable si celui-ci est commencé dans les 6 mois qui suivent l'exposition à de la NVP-DU. Des études récentes menées au Botswana, en Côte d'Ivoire, en Afrique du Sud et au Zimbabwe suggèrent cependant que si le TAR est commencé dans les 6 à 18 mois suivant l'exposition à de la NVP-DU, les réponses virologique et immunologique sont similaires à celle de femmes jamais exposées préalablement (150–153).

Le tableau 10 présente les avantages et les inconvénients des schémas thérapeutiques de TAR pour les femmes qui ont préalablement reçu un schéma prophylactique pour la PTME contenant de la NVP-DU, et qui nécessitent un TAR par la suite.

Tableau 10. Schémas thérapeutiques par ARV pour le traitement des femmes qui ont préalablement reçu un schéma prophylactique pour la PTME contenant de la NVP-DU

Durée depuis l'exposition à la NVP-DU	Classement	Options	Avantage	Inconvénient
Moins de six mois	Schéma thérapeutique recommandé	Deux INTI + un INNTI	<ul style="list-style-type: none"> Préserve les IP pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention Cohérent avec les recommandations standard 	<ul style="list-style-type: none"> Possibilité de réduction de la réponse virale au TAR
	Alternative	Trois INTI	<ul style="list-style-type: none"> Pas de problème de résistance aux INNTI Préserve les IP pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention 	<ul style="list-style-type: none"> Des études suggèrent qu'il serait moins efficace que les schémas thérapeutiques à base de INNTI ou d'IP
	Alternative	Deux INTI + un IP	<ul style="list-style-type: none"> Pas de problème de résistance aux INNTI 	<ul style="list-style-type: none"> Pas d'option de traitement de deuxième intention
Plus de six mois	Schéma thérapeutique recommandé	Deux INTI + un INNTI	<ul style="list-style-type: none"> Cohérent avec les recommandations standard De plus en plus de données suggèrent que la réponse virale n'est pas altérée 	<ul style="list-style-type: none"> Possibilité de réduction de la réponse virale au TAR

Recommandations clés

- Une femme ayant préalablement reçu de la NVP-DU pour la PTME doit être considérée comme éligible pour un traitement ARV, et on ne doit donc pas lui refuser un traitement qui peut prolonger sa vie.
- On ne doit pas répéter la NVP quand le travail est confirmé chez une femme qui a déjà reçu de la NVP-DU au cours d'un épisode de faux travail, car le risque de résistance virale est plus élevé après deux doses de NVP. Dans ces circonstances, l'enfant doit recevoir la NVP le plus rapidement possible après la naissance ainsi que de l'AZT pendant quatre semaines (**recommandation de niveau A-III**).
- Il est possible d'envisager d'utiliser un schéma thérapeutique associant trois INIT ou contenant un IP comme alternative à un traitement contenant un INNTI si le TAR est commencé dans les six mois suivant l'exposition à de la NVP-DU (**recommandation de niveau B-IV**).
- Il est recommandé d'utiliser un schéma thérapeutique contenant un INNTI chez une femme qui commence un TAR plus de 6 mois suivant l'exposition à de la NVP-DU (**recommandation de niveau A-III**).
- Une femme enceinte qui a déjà reçu une prophylaxie par ARV au cours d'une grossesse préalable peut recevoir le même schéma prophylactique par ARV pour la PTME que celui recommandé chez la femme qui n'a pas eu d'exposition préalable aux ARV (**recommandation de niveau A-III**).

XI. SITUATIONS PARTICULIÈRES

1. Femme enceinte vivant avec le VIH et présentant une anémie

Les femmes enceintes présentent fréquemment une anémie, particulièrement dans les situations de ressources limitées. Il est possible de retrouver chez la même personne à la fois une infection par le VIH, une anémie et souvent un paludisme, ces maladies pouvant interagir les unes avec les autres et exacerber l'effet de chacune. L'ankylostomiase et la consommation insuffisante de fer et de folate sont aussi d'importants facteurs favorisant l'anémie.

La prévention, le diagnostic et le traitement de l'anémie sont des composantes importantes des soins prénatals dans les situations de ressources limitées. L'OMS recommande d'utiliser en routine la supplémentation en fer et en folate pour toute femme enceinte vivant dans des régions à forte prévalence de carence en fer ; cela fait partie de la stratégie de prévention des anémies et de leurs effets indésirables. La supplémentation en fer est aussi recommandée après l'accouchement. Dans les zones d'endémie palustre, la prévention et le traitement des cas de paludisme réduit aussi considérablement la survenue d'anémie chez la femme enceinte.

L'utilisation de l'AZT à long terme peut entraîner une anémie ; les schémas prophylactiques pour la PTME contenant de l'AZT ont cependant été bien tolérés chez les femmes vivant avec le VIH et leurs enfants.

Recommandations clés

- *En cas d'anémie sévère (Hb <7g/dl), une femme éligible pour le TAR doit être mise sous un schéma thérapeutique ARV qui ne contient pas d'AZT ; il faut aussi traiter son anémie. Les alternatives à l'AZT sont le d4T ou l'ABC.*
- *Chez une femme vivant avec le VIH qui n'a pas d'indication de TAR, il faut traiter l'anémie sévère en priorité. Ce n'est qu'après correction de celle-ci (Hb >7g/dl) qu'une prophylaxie PTME contenant de l'AZT pourra être initiée. Il est également possible de ne pas donner la composante habituellement reçue pendant la grossesse ; la prophylaxie sera alors commencée au cours du travail. La prévention de la TME sera cependant moins efficace.*

2. Femme enceinte vivant avec le VIH et présentant une tuberculose active

Toute femme présentant une toux depuis plus de deux ou trois semaines doit faire un dépistage de tuberculose active. La priorité chez une femme enceinte vivant avec le VIH présentant une tuberculose active est de traiter la tuberculose. Si l'on assure une prise en charge clinique attentive, une femme présentant une tuberculose peut cependant recevoir à la fois un TAR et un traitement antituberculeux. Dans cette situation, le meilleur moment pour commencer le TAR

dépend du nombre de CD4, de la tolérance au traitement antituberculeux et d'éventuels autres facteurs cliniques le cas échéant. Le choix du schéma thérapeutique ARV est alors compliqué par les interactions entre les ARV et la rifampicine (RIF). Si une femme enceinte sous TAR développe une tuberculose, le TAR doit être continué ; il sera éventuellement nécessaire de changer certains ARV suite au risque d'interactions médicamenteuses.

Chez un patient présentant à la fois une tuberculose et une infection à VIH, il est recommandé de donner en traitement de première intention un schéma thérapeutique à base d'EFV. Chez une femme enceinte, un tel schéma thérapeutique ne peut être donné qu'au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse ; il faudra alors s'assurer qu'elle recevra une contraception efficace après l'accouchement. Quand le traitement antituberculeux est terminé, on peut envisager de changer le schéma thérapeutique à base d'EFV pour un schéma thérapeutique à base de NVP.

Il est possible de commencer un schéma thérapeutique contenant de la NVP pendant la phase de continuation du traitement antituberculeux, si ce dernier ne contient pas de RIF. Une alternative chez la femme qui présente une tuberculose, est de donner un schéma thérapeutique comprenant trois INTI comme par exemple AZT + 3TC + ABC. Il est aussi possible d'utiliser le TDF (TDF + 3TC [ou FTC] + AZT).

Il est recommandé de ne pas inclure d'IP dans le schéma thérapeutique initial d'un adulte présentant une tuberculose (154). Chez la femme enceinte présentant une tuberculose, il était auparavant recommandé d'utiliser en alternative un schéma thérapeutique contenant du SQV/r ; des problèmes importants de toxicité hépatique ont cependant été décrits chez des patients recevant à la fois de la RIF et du SQV/r (1000 mg/100 mg deux fois par jour) (155). Si une femme enceinte recevant un schéma thérapeutique de deuxième intention à base d'IP développe une tuberculose, ou si la tuberculose est en fait la pathologie qui révèle l'échec du traitement de première intention, il faut alors utiliser un schéma thérapeutique contenant du LPV/r (400 mg/400 mg deux fois par jour) ou du SQV/r (400 mg/400 mg deux fois par jour), en faisant un suivi régulier clinique et biologique (transaminase glutaminique pyruvique - TGP) à la recherche de signes de toxicité.

Si une femme vivant avec le VIH présente une tuberculose active mais ne reçoit pas de TAR, il faut alors suivre les recommandations habituelles de prophylaxie de la TME (voir chapitre VIII)

3. Prise en charge de la femme enceinte vivant avec le VIH et consommatrice de drogues injectables

Lors du suivi de grossesse, tout prestataire de soin doit demander à chaque femme vivant avec le VIH si elle consomme de l'alcool ou des drogues (injectables ou non). Au cours de la grossesse, une femme consommatrice de substance peut percevoir le dépistage et le conseil en matière de VIH comme un risque potentiel de stigmatisation, de discrimination ou de poursuite judiciaire, ou comme une menace pour la garde de ses enfants.

La consommation de drogues injectables (CDI) avec du matériel contaminé est le mode principal de transmission du VIH en Europe, en Asie et en Amérique latine. Dans de telles situations,

il faut particulièrement s'attacher à ce que les besoins de ces femmes consommatrices de drogues et vivant avec le VIH soient couverts, et ce tout particulièrement pendant la grossesse. Une attitude stigmatisante des prestataires de soin, et le manque de coordination entre l'équipe de prise en charge de la grossesse et le personnel des programmes de traitement des dépendances et de réduction des risques sont autant de facteurs limitant souvent l'accès aux soins des femmes consommatrices de drogues.

Les programmes nationaux doivent s'assurer que les services de soins prénatals et les services pendant le travail, l'accouchement et le post-partum sont d'accès facile pour les femmes vivant avec le VIH et consommatrices de drogue. Ces femmes ont besoin de recevoir un conseil sur l'effet de l'alcool et des autres drogues sur la croissance et le développement du fœtus et sur les avantages des services de réduction des risques. Il faut proposer un traitement de substitution à toute femme consommatrice d'opioïde présentant les critères de dépendance, ainsi qu'un conseil sur les risques et les bénéfices de ce type de traitement ; il faut aussi établir un accord sur le programme du traitement et sur son observance. Il est actuellement recommandé d'utiliser un traitement de substitution par la méthadone dans la thérapie de substitution aux opioïdes chez la femme enceinte dépendante aux opioïdes. Il y a peu de données sur l'utilisation de la buprénorphine pendant la grossesse. Une prise en charge d'ensemble est nécessaire tout au long de la grossesse et pendant la période post-partum ; elle doit couvrir les besoins concernant le VIH, les soins gynécologiques et obstétricaux et ceux liés à la toxicomanie en utilisant des systèmes de cogérance, en optimisant la coordination et en assurant la mise en place de mécanismes de référence. Chez une femme consommatrice de drogue et vivant avec le VIH, le prestataire de soins obstétricaux doit aussi évaluer l'éventualité de traumatisme et de sévices physiques et/ou sexuels. La thérapie de substitution opioïde doit être combinée à un conseil de type psychosocial (notamment par des groupes de soutien), à un soutien de la communauté, un traitement d'urgence en cas de nécessité et à une thérapie portant sur la motivation et d'autres modalités de même ordre.

Qu'elle soit ou non consommatrice de drogues injectables, l'évaluation clinique et immunologique d'une femme enceinte vivant avec le VIH suit généralement les mêmes principes. Les interactions médicamenteuses peuvent poser un problème chez une femme enceinte que celle-ci soit sous TAR ou qu'elle doive commencer un TAR. Le schéma prophylactique par ARV pour la PTME recommandé pour une femme enceinte vivant avec le VIH et qui n'est pas encore éligible pour le TAR est le même qu'elle soit ou non consommatrice de drogues injectables.

Les interactions entre la méthadone et les médicaments ARV sont les mêmes chez la femme enceinte que chez tout autre patient (voir recommandations nationales). Les interactions médicamenteuses peuvent entraîner une réduction du taux de méthadone ou une augmentation du taux des ARV, ce qui peut augmenter le risque d'effets secondaires liés aux ARV. Les INNTI réduisent de façon importante le taux de méthadone et peuvent entraîner de symptômes de manque. Il a par exemple fallu augmenter les doses quotidiennes de méthadone de 50 à 100% pour traiter les symptômes de manque aux opiacés dans une série de cas de patients recevant de la méthadone alors qu'ils commençaient à prendre de la NVP. Les doses de méthadone doivent être augmentées chez une femme enceinte recevant un TAR à base d'INNTI (NVP ou EFV). Les symptômes de manque apparaissent généralement dans les 4 à 8 jours suivant le début d'un TAR à base de NVP. La méthadone augmente de façon importante la concentration d'AZT (jusqu'à

43% d'augmentation), ce qui pourrait augmenter le risque d'effets secondaires liés à l'AZT ; il est donc nécessaire de mettre en place un suivi rapproché. Le SQV/r réduit légèrement le taux de méthadone ; il n'est cependant pas nécessaire de changer les doses de méthadone, mais seulement d'assurer un suivi rapproché. Il est possible d'utiliser la buprénorphine si la méthadone n'est pas disponible. Il y a peu de données concernant l'utilisation de la buprénorphine chez la femme enceinte et le nouveau-né. Chez une femme dépendante aux opioïdes se présentant au moment du travail et qui reçoit une prophylaxie ARV en début de travail, l'administration de méthadone suffit pour prévenir les symptômes de manque.

Il est fréquent de retrouver une co-infection VIH et hépatite B ou C chez les CDI. Quel que soit le schéma thérapeutique ARV qu'elle reçoit, une femme enceinte vivant avec le VIH sous traitement et présentant une co-infection par l'hépatite C nécessite un suivi clinique et biologique rapproché. Il faut proposer régulièrement un dépistage de l'hépatite B ou C à toutes les femmes vivant avec le VIH et utilisant des drogues injectables, et les suivre selon les recommandations de l'OMS.

Le syndrome de sevrage néonatal désigne les signes et les symptômes présentés par un nouveau-né pour lequel l'exposition prolongée à une drogue pendant la grossesse est arrêtée brutalement. Cette dénomination s'appliquait initialement uniquement au sevrage relatif aux opioïdes ; elle a été élargie aux manifestations de manque rencontrées au cours de l'utilisation de la cocaïne, des amphétamines et de l'alcool. Il survient chez environ 60% des fœtus exposés à ces drogues, généralement dans les 48 à 72 premières heures de vie ; le manque lié à la méthadone peut cependant survenir jusqu'à deux semaines après la naissance. Les prestataires de soins doivent s'assurer que chaque nouveau-né de femme vivant avec le VIH et consommatrice de drogues injectables ait une prise en charge du syndrome de sevrage néonatal suivant les recommandations nationales.

4. Femme enceinte présentant une infection à VIH-2

Le VIH-2 est endémique en Afrique de l'Ouest ; des foyers d'infection existent aussi dans d'autres pays comme l'Inde et le Portugal. Bien que les deux virus présentent les mêmes voies de transmission, la transmissibilité du VIH-2 de la mère à l'enfant est plus faible que celle du VIH-1, avec en l'absence de toute intervention un taux de TME variant de 0 à 4% chez les enfants allaités au sein (156,157). Le VIH-2 peut également progresser vers le stade SIDA avec les mêmes infections opportunistes que celles observées avec le VIH-1, mais cette progression est généralement beaucoup plus lente (158). Dans les régions où le VIH-2 est répandu, il est recommandé de faire un dépistage à la fois pour le VIH-1 et pour le VIH-2 avant de commencer un TAR ou une prophylaxie PTME. Il est nécessaire d'avoir des tests et des algorithmes pour permettre de différencier le VIH-1 et le VIH-2.

Il est important de noter que les INNTI (comme la NVP) ne sont pas efficaces contre le VIH-2. Le traitement ARV ou la prophylaxie de la TME pour une femme uniquement infectée par le VIH-2 ne doit donc pas comprendre d'ARV de cette classe. En cas de besoin, une femme infectée par le VIH-2 doit aussi recevoir un TAR. Le traitement ARV de première intention recommandé pour les personnes infectées par le VIH-2 est une combinaison de trois INTI (15). En l'absence d'indication de TAR, il faut envisager de donner une prophylaxie de la TME à une femme enceinte infectée par le VIH-2 (voir tableau 11).

Tableau 11. Schéma thérapeutique et prophylactique pour la PTME chez une femme enceinte uniquement infectée par le VIH-2^a

	Indication maternelle de TAR	Pas d'indication maternelle de TAR
Mère		
Antepartum	AZT + 3TC + ABC ^b	AZT à partir de la 28 ^{ème} semaine de grossesse ou dès que possible après cette date
Intrapartum	AZT + 3TC + ABC	AZT
Post-partum	AZT + 3TC + ABC	
Enfant	AZT × 7 jours	AZT × 7 jours

^a Les femmes présentant une co-infection par le VIH-1 et le VIH-2 doivent recevoir la prophylaxie recommandée pour le VIH-1 (voir tableaux 6 à 8).

^b Voir les alternatives de schémas thérapeutiques dans les recommandations OMS pour adultes (15).

Pour la prévention de la TME, une femme enceinte infectée seulement par le VIH-2 peut recevoir de l'AZT à partir de la 28^{ème} semaine de grossesse (ou dès que possible après cette date) et pendant l'accouchement ; son enfant peut recevoir de l'AZT pendant 7 jours. Dans le cas du VIH-2, le risque de TME est relativement faible et le risque de toxicité médicamenteuse peut parfois être plus important que les bénéfices escomptés ; on peut alors envisager de ne pas donner de schéma prophylactique. Il faut informer les femmes des risques et des bénéfices potentiels de cette option. Comme pour le VIH-1, une femme infectée par le VIH-2 présentant une maladie symptomatique, un système immunitaire altéré ou une charge virale en acide ribonucléique HIV-2 élevée présente un plus grand risque de TME qu'une femme asymptomatique ; il est donc probable que le bénéfice d'une prophylaxie de la TME est plus élevé pour les femmes du groupe où la maladie est la plus avancée si le TAR n'est pas indiqué ou pas encore commencé. Les recommandations en cours concernant l'alimentation de l'enfant dans le contexte du VIH s'appliquent aussi chez les femmes infectées par le VIH-2.

Pour une femme infectée à la fois par le VIH-1 et le VIH-2, il faut choisir la prophylaxie appropriée en suivant les recommandations concernant le VIH-1. En cas d'infection à VIH-1, le risque de TME est beaucoup plus élevé qu'avec le VIH-2 ; la combinaison de la NVP-DU et d'un schéma prophylactique court d'AZT est le schéma prophylactique le plus efficace pour prévenir la TME du VIH-1.

5. Femme présentant une infection primaire au cours de la grossesse

Il est probable que le risque de transmission à l'enfant est très élevé quand la femme s'infecte par le VIH au cours de la grossesse ou au cours de l'allaitement. Chez les femmes qui s'infectent par le VIH pendant l'allaitement, une méta-analyse a retrouvé un risque de transmission à l'enfant de 30% (159).

En testant à nouveau les femmes en fin de grossesse, il est possible d'identifier celles qui présentent une infection récente et faire en sorte qu'elles bénéficient des interventions de prévention et de soin. Quand les ressources le permettent, il est donc utile de proposer aux femmes dépistées séronégatives au cours de la grossesse de faire un nouveau test au cours du troisième trimestre de grossesse. Cette stratégie a déjà été utilisée dans des régions à forte prévalence, et aussi dans des régions à faible prévalence pour des femmes enceintes présentant un plus fort risque d'exposition au VIH (par exemple les femmes ayant présenté une IST, les professionnelles du sexe ou les CDI) ou en cas de couple discordant.

Il n'y a pour l'instant pas de données permettant de déterminer quel est le schéma prophylactique le plus efficace pour la PTME chez une femme enceinte présentant une infection primaire. Il faut donc utiliser l'un des schémas prophylactiques standard (voir chapitre VIII).

XII. PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DU VIH AU COURS DE L'ALLAITEMENT PAR LES ANTIRÉTROVIRAUX

Pour réduire le risque de transmission du VIH à l'enfant pendant l'allaitement et faire en sorte que cet enfant ne soit pas exposé à d'autres causes de morbidité ou de mortalité, l'OMS recommande actuellement pour les mères vivant avec le VIH d'éviter tout allaitement au sein si une alimentation de remplacement est acceptable, praticable, financièrement abordable, durable et sûre. Dans le cas contraire, l'allaitement au sein est recommandé pendant les premiers mois de vie, et doit être arrêté dès que cela est faisable. Ces recommandations stipulent également que les mères qui choisissent dès la naissance de ne pas allaiter au sein, ou qui arrêtent l'allaitement par la suite doivent recevoir pendant les deux premières années de vie de l'enfant des conseils pratiques et un soutien pour s'assurer que l'alimentation de remplacement est adéquate (13).

Chez une mère vivant avec le VIH sans indication de traitement de première intention, l'efficacité et l'innocuité des ARV pour prévenir la transmission du VIH par le lait maternel sont encore des sujets de recherche. On suppose que les ARV donnés à une femme qui allaite réduiraient ce risque de transmission. Plusieurs études en cours évaluent l'effet de différents schémas prophylactiques d'ARV donnés seul ou en combinaison à des mères qui allaitent et/ou à leur enfant pour prévenir la transmission précoce et/ou tardive par l'allaitement maternel (10). Des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'innocuité ou la non innocuité de la prophylaxie ARV donnée à la mère ou à l'enfant pour prévenir la transmission du VIH pendant l'allaitement. On ne connaît pas la durée optimale que devrait avoir cette prophylaxie ; le rebond viral suite à son arrêt pourrait également poser des problèmes en exposant l'enfant à un fort risque de TME s'il est encore allaité ou causer des effets délétères chez la mère. Il y a peu de données concernant la pénétration des ARV dans le lait maternel. En cas de pénétration différentielle, certains ARV pourraient être retrouvés à des taux élevés dans le lait maternel, et d'autres à des taux faibles voire indétectables. Des données d'une étude conduite au Botswana indiquent que chez les femmes recevant un schéma thérapeutique de TAR à base de NVP, les taux de NVP dans le lait maternel sont plus faibles que dans le plasma maternel, alors que ceux de 3TC et d'AZT y sont environ trois fois plus élevés (160). Une concentration sub-optimale d'ARV dans le lait maternel pourrait favoriser la sélection de virus résistants dans ce compartiment. Une étude faite au Zimbabwe chez des femmes exposées à de la NVP-DU suggère que l'on retrouve alors plus fréquemment une résistance à la NVP dans le lait maternel que dans le plasma, et que les types de mutation retrouvés dans ces deux compartiments diffèrent (161). Enfin, il est nécessaire d'évaluer les risques potentiels associés à l'exposition prolongée d'un enfant allaité aux ARV retrouvés dans le lait maternel. Dans une petite étude, la concentration en ARV chez des enfants allaités par leur mère alors qu'elle recevait un TAR était plus élevée que ce qui était attendu ; le taux de NVP chez les enfants allaités étant comparable à celui obtenu chez des enfants qui prennent de la NVP (160).

Les femmes vivant avec le VIH qui ont besoin de TAR pour leur propre santé et qui allaitent doivent cependant continuer à recevoir leur traitement, car les bénéfices pour la santé de la mère sont plus importants que les risques potentiels pour l'enfant.

Des études d'observation menées dans différents pays africains ont fourni des données préliminaires encourageantes concernant l'utilisation d'ARV chez des enfants allaités pour prévenir la transmission par le lait maternel (54,162,163). Les résultats de plusieurs essais cliniques randomisés actuellement en cours devraient être bientôt disponibles. A l'heure

actuelle, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour définitivement conclure que le TAR, ou le fait de donner une prophylaxie ARV à la mère et/ou à l'enfant pendant l'allaitement, réduit la transmission du VIH à l'enfant par le lait maternel. Il est nécessaire d'évaluer en détail les risques et les bénéfices de l'utilisation des ARV donnés uniquement pour la prévention de la transmission par le lait maternel avant de pouvoir recommander cette approche.

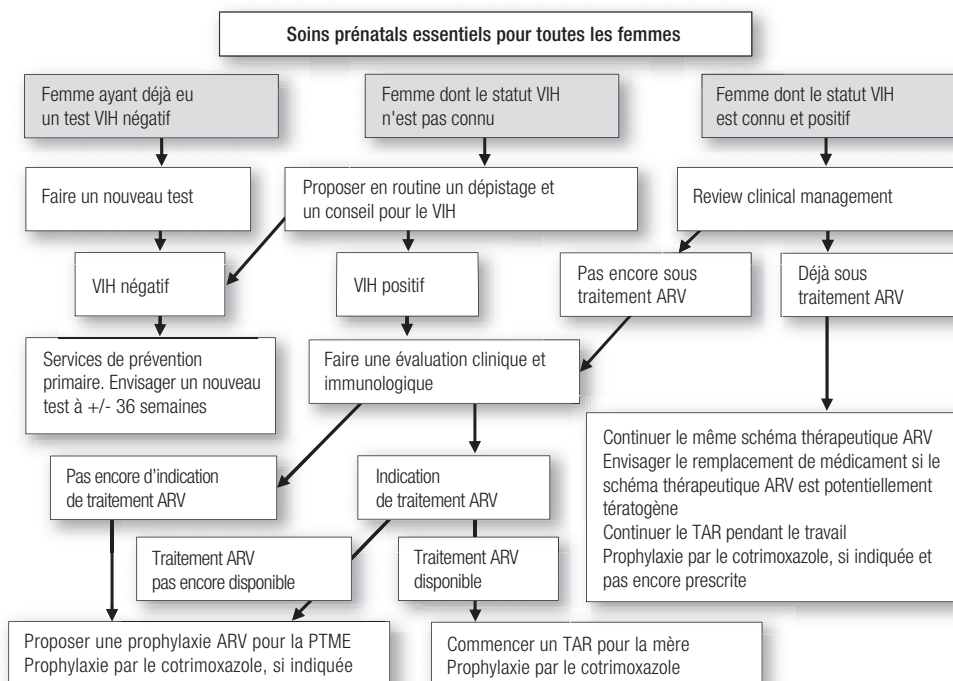
Recommandations clés

- *Les recommandations actuelles des Nations Unies en matière de VIH et d'alimentation du nourrisson et du jeune enfant restent valides, que la femme soit ou ne soit pas sous TAR.*
- *Une femme sous TAR qui allaite doit continuer son schéma thérapeutique par ARV (**recommandation de niveau A-IV**).*
- *Actuellement, il n'est pas recommandé d'utiliser des médicaments ARV chez la mère et/ou chez l'enfant dans le seul but de prévenir la transmission par l'allaitement maternel (**recommandation de niveau A-IV**).*

ANNEXE 1 Ensemble de services pour la prévention de la transmission mère-enfant

Les figures suivantes récapitulent l'ensemble des services qui doivent être fournis aux femmes enceintes et à leurs enfants dans le contexte de la PTME. La figure 1 décrit les services destinés aux femmes vues au cours de la grossesse, en présentant séparément les femmes enceintes ayant déjà eu un test VIH négatif, celles dont le statut VIH n'est pas connu, et celles dont le statut VIH est connu et positif. La figure 2 décrit les services destinés aux femmes vues au moment du travail.

Figure 1. Services globaux pour la prévention de la TME : femmes vues au cours de la grossesse



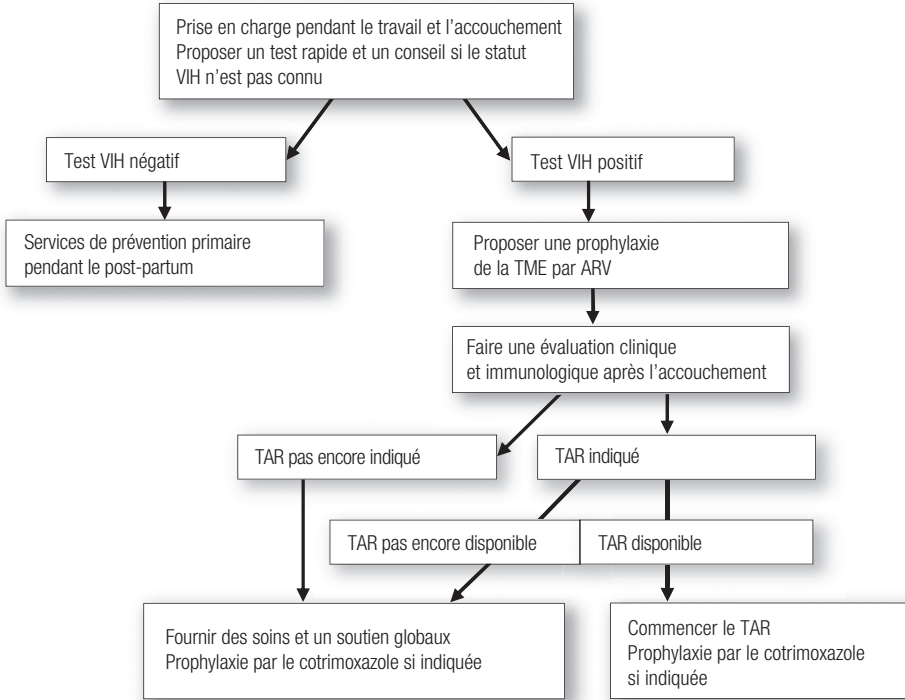
Ensemble des services de soins prénatals

1. Services essentiels de soins prénatals, y compris la proposition en routine du dépistage et du conseil en matière de VIH
2. Prise en charge du paludisme dans les zones de paludisme stable
3. Evaluation clinique et immunologique des femmes vivant avec le VIH
4. Dépistage, prévention et traitement de la tuberculose
5. Dépistage et prise en charge des pathologies hépatiques
6. Dépistage, prévention et prise en charge des IST
7. Dépistage et prise en charge des consommateurs de drogues injectables
8. Commencement du TAR et de la prophylaxie de la TME par ARV
9. Prophylaxie par le cotrimoxazole et l'isoniazide
10. Conseil et soutien en matière de nutrition
11. Conseil et soutien en matière de l'alimentation de l'enfant

Pour toutes les femmes vivant avec le VIH après l'accouchement

1. Fournir un conseil et un soutien en matière d'alimentation de l'enfant
2. Assurer une prise en charge continue des mères et de leurs enfants:
 - Soins et traitement pour le VIH si indiqué
 - Prophylaxie par le cotrimoxazole pour les femmes et leurs enfants
 - Services en matière de santé sexuelle et reproductive
 - Conseil et soutien en matière de nutrition
 - Diagnostic de l'infection à HIV du nourrisson
3. Soutien en matière d'observance pour les femmes par le recevant un TAR

Figure 2. Ensemble de services pour la prévention de la TME : femmes vues pendant le travail



Ensemble des services de soins prénatals

1. Services essentiels de soins prénatals, y compris la proposition en routine du dépistage et du conseil en matière de VIH
2. Prise en charge du paludisme dans les zones de paludisme stable
3. Evaluation clinique et immunologique des femmes vivant avec le VIH
4. Dépistage, prévention et traitement de la tuberculose
5. Dépistage et prise en charge des pathologies hépatiques
6. Dépistage, prévention et prise en charge des IST
7. Dépistage et prise en charge des consommateurs de drogues injectables
8. Commencement du TAR et de la prophylaxie de la TME par ARV
9. Prophylaxie par le cotrimoxazole et l'isoniazide
10. Conseil et soutien en matière de nutrition
11. Conseil et soutien en matière de l'alimentation de l'enfant

Pour toutes les femmes vivant avec le VIH après l'accouchement

1. Fournir un conseil et un soutien en matière d'alimentation de l'enfant
2. Assurer une prise en charge continue des mères et de leurs enfants:
 - Soins et traitement pour le VIH si indiqué
 - Prophylaxie par le cotrimoxazole pour les femmes et leurs enfants
 - Services en matière de santé sexuelle et reproductive
 - Conseil et soutien en matière de nutrition
 - Diagnostic de l'infection à HIV du nourrisson
3. Soutien en matière d'observance pour les femmes par le recevant un TAR

ANNEXE 2 Résultats et caractéristiques des études d'efficacité de schémas prophylactiques pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH

Étude	Médicament	Antepartum et intrapartum	Post-partum	Médiane estimée des CD4 maternels à l'inclusion ^a 106 cellules/L	Mode d'alimentation de l'enfant	Taux de transmission verticale et efficacité
Essai <i>Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) 076</i> / ANRS 024, États-Unis et France (45)	AZT vs placebo	Long (à partir de 14 semaines) ; Voie intraveineuse intrapartum	Long (6 semaines), Enfant seulement	550	Alimentation de remplacement	8,3% dans le groupe d'intervention vs 25,5% dans le groupe placebo à 18 mois (efficacité 68%)
Essai CDC AZT schéma prophylactique court, Thaïlande (52)	AZT vs placebo	Court (à partir de 36 semaines) ; Voie orale intrapartum	Aucun	419	Alimentation de remplacement	9,4% dans le groupe d'intervention vs 18,9% dans le groupe placebo à 6 mois (efficacité 50%)
DITRAME (ANRS 049a) trial, Côte d'Ivoire, Burkina Faso (47,71)	AZT vs placebo	Court (à partir de 36 semaines) ; Voie orale intrapartum	Court (1 semaine), Mère seulement	545	Allaitement maternel (96%)	18,0% dans le groupe AZT, 27,5% dans le groupe placebo à 6 mois (efficacité 38%) ; 21,5% vs 30,6% (efficacité 30%) à 15 mois 22,5% vs 30,2% (efficacité 26%) dans une analyse de données agrégées à 24 mois ^b

longs et de schémas prophylactiques courts

<p>Essai CDC AZT schéma prophylactique court I, Côte d'Ivoire (55, 71)</p>	<p>AZT vs placebo</p>	<p>Court (à partir de 36 semaines) ; Voie orale intrapartum</p>	<p>Aucun</p>	<p>538</p>	<p>Allaitement maternel (100%)</p>	<p>16,5% dans le groupe d'intervention vs 26,1% dans le groupe placebo à 3 mois (efficacité 37%) 22,5% vs 30,2% (efficacité 26%) dans une analyse de données agrégées à 24 mois^b</p>
<p>Essai Petra, Afrique du Sud, Tanzanie et Ouganda (43)</p>	<p>AZT + 3TC pendant la grossesse, et pendant et après l'accouchement vs AZT + 3TC pendant et après l'accouchement vs AZT + 3TC pendant l'accouchement vs placebo</p>	<p>Court (à partir de 36 semaines) ; Voie orale intrapartum</p>	<p>Court (1 semaine), Mère et enfant</p>	<p>448</p>	<p>Allaitement maternel (74%), durée médiane 28 semaines) et alimentation de remplacement</p>	<p>5,7% à 6 semaines pour AZT + 3TC antepartum, intrapartum et post-partum, 8,9% pour AZT + 3TC intrapartum et post-partum, 14,2% pour AZT + 3TC seulement intrapartum et 15,3% pour le placebo (efficacité en comparant au groupe placebo : respectivement 63%, 42% et 0%) 14,9% à 18 mois pour AZT + 3TC antepartum, intrapartum et post-partum, 18,1% pour AZT + 3TC intrapartum et post-partum, et 20,0% pour AZT + 3TC seulement post-partum et 22% pour le placebo (efficacité en comparant au groupe placebo : respectivement 34%, 18% et 0%)</p>

Étude	Médicament	Antepartum et intrapartum	Post-partum	Médiane estimée des CD4 maternels à l'inclusion ^a 106 cellules/L	Mode d'alimentation de l'enfant	Taux de transmission verticale et efficacité
Essai HIVNET 012 trial, Ouganda (48,49)	NVP vs AZT	Pas d'ARV antepartum ; voie orale intrapartum : NVP-DU 200 mg vs AZT	NVP-DU 2 mg/kg dans les 72 heures après la naissance, enfant seulement vs AZT (1 semaine), enfant seulement	443	Allaitement maternel (99%, durée médiane 9 mois)	11,8% dans le groupe NVP vs 20,0% dans le groupe AZT (efficacité 42%) à 6–8 semaines ; 15,7% dans le groupe NVP vs 25,8% dans le groupe AZT (efficacité 41%) à 18 mois
Essai SAINT, Afrique du Sud (51)	NVP vs AZT + 3TC	Pas d'ARV antepartum ; voie orale intrapartum 3g : NVP-DU 200 mg vs AZT + 3TC	NVP-DU dans les 48 heures suivant la naissance (mère et enfant) vs AZT + 3TC (1 semaine), mère et enfant	394	Allaitement maternel (42%) et alimentation de remplacement	12,3% dans le groupe NVP vs 9,3% dans le groupe AZT + 3TC à 8 semaines (différence statistiquement non significative, p=0,11)
Perinatal HIV Prevention Trial (PHT-1), Thaïlande (42)	Quatre schémas prophylactiques d'AZT de durée d'administration différente antepartum et post-partum à l'enfant, pas de	Long (à partir de 28 semaines), court (à partir de 36 semaines) ; voie orale intrapartum	Long (pendant 6 semaines), court (pour 3 jours), enfant seulement	365	Alimentation de remplacement	Groupe court-court arrêté lors d'une analyse intermédiaire (10,5%) ; taux de transmission verticale 6,5% dans le groupe long-long vs 4,7% dans le groupe court-

					<p>court et 8,6% dans le groupe court-long à 6 mois (pas de différence significative), transmission in utero significativement plus élevée avec le schéma prophylactique maternel court vs long (5,1% vs 1,6%)</p>	
placebo	<p>NVP-DU vs placebo chez des femmes recevant déjà AZT seul (23%) ou AZT plus d'autres ARV (77% de traitement en combinaison)</p>	<p>Protocole antepartum ne dépendant pas de l'étude, placebo par voie orale intrapartum vs NVP-DU 200 mg, plus AZT par voie intraveineuse</p>	<p>Placebo vs dose NVP-DU 2 mg/kg dans les 72 heures suivant la naissance plus ARV ne dépendant pas de l'étude, dont AZT (enfant seulement)</p>	<p>434</p>	<p>Alimentation de remplacement</p>	<p>77% des femmes ont reçu une combinaison double ou triple d'ARV pendant la grossesse</p> <p>Essai arrêté, suite à des taux de transmission très bas dans les deux groupes : 1,4% dans le groupe d'intervention vs 1,6% dans le groupe placebo (53% de la transmission verticale étant in utero)</p>
	<p>Essai PACTG 316, Allemagne, Bahamas, Belgique, Brésil, Espagne, États-Unis, France, Italie, Royaume Uni, Suède, Suisse (6)</p>					

Étude	Médicament	Antepartum et intrapartum	Post-partum	Médiane estimée des CD4 maternels à l'inclusion ^a 106 cellules/L	Mode d'alimentation de l'enfant	Taux de transmission verticale et efficacité
<i>Perinatal HIV Prevention Trial (PHPT-2), Thaïlande (9)</i>	AZT seul vs AZT plus NVP à la mère et à l'enfant vs AZT plus NVP à la mère	Antepartum : AZT à partir de 28 semaines ; voie orale intrapartum AZT seul ou AZT plus NVP-DU au début du travail	AZT pendant une semaine avec ou sans NVP-DU, enfant seulement	372	Alimentation de remplacement	Groupe AZT seul arrêté suite à un taux de transmission plus élevé que dans le groupe NVP-NVP (6,3% vs 1,1%). Dans les groupes où la mère a reçu de la NVP-DU, pas de différence significative du taux de transmission verticale entre les enfants qui ont reçu ou n'ont pas reçu de NVP-DU (2,0% vs 2,8%)
Essai français AZT + 3TC (ANRS 075), France (50)	Essai ouvert, non randomisé AZT + 3TC	AZT + 3TC (ajouté à partir de 32 semaines) ; AZT par voie intraveineuse intrapartum	AZT + 3TC pendant 6 semaines, enfant seulement	426	Alimentation de remplacement	1,6% ; une cohorte historique ayant reçu seulement de l'AZT selon le schéma prophylactique PACTG 076 standard avait un taux de transmission verticale de 6,8%

Essai thai AZT + 3TC, Thaïlande (44)	Essai ouvert non randomisé AZT + 3TC	AZT + 3TC (à partir de 34 semaines), voie orale AZT + 3TC intrapartum	AZT pendant 4 semaines, enfant seulement	274	Alimentation de remplacement	2,8% à 18 mois ; un groupe témoin historique ayant reçu seulement de l'AZT en schéma prophylactique court avait un taux de transmission verticale de 9,4% à 11,7%
Essai DITRAME Plus (ANRS 1201.0), Abidjan, Côte d'Ivoire (46)	Essai ouvert, AZT plus NVP-DU	AZT à partir de 36 semaines ; intrapartum : voie orale AZT plus NVP-DU au début du travail	NVP-DU, plus AZT pendant une semaine, enfant seulement	370	Allaitement maternel (54%) et alimentation de remplacement	6,5% à 6 semaines ; un groupe témoin historique ayant reçu seulement de l'AZT en schéma prophylactique court avait un taux de transmission de 12,8% (98% d'allaitement maternel dans le groupe témoin historique)
Essai DITRAME Plus (ANRS 1201.1), Abidjan, Côte d'Ivoire (46)	Essai ouvert, AZT + 3TC plus NVP-DU	AZT + 3TC à partir de 32 semaines (arrêté au 3 ^{ème} jour post-partum) ; intrapartum : voie orale AZT + 3TC plus NVP-DU au début du travail	NVP-DU, plus AZT pendant une semaine, enfant seulement	412	Allaitement maternel (66%) et alimentation de remplacement	4,7% à 6 semaines ; un groupe témoin historique ayant reçu seulement de l'AZT en schéma prophylactique court avait un taux de transmission de 12,8% (98% d'allaitement maternel dans le groupe témoin historique)

Étude	Médicament	Antepartum et intrapartum	Post-partum	Médiane estimée des CD4 maternels à l'inclusion ^a à 106 cellules/L	Mode d'alimentation de l'enfant	Taux de transmission verticale et efficacité
Essai NVAZ, Malawi (53)	NVP vs NVP + AZT à la naissance	Aucun (présentation tardive)	NVP-DU avec ou sans AZT deux fois par jour pour un semaine, enfant seulement	Non communiqué	Allaitement maternel (100%)	15,3% dans le groupe NVP + AZT et 20,9% dans le groupe AZT seul à 6-8 semaines ; taux de transmission verticale à 6-8 semaines chez les enfants non infectés par le VIH à la naissance : respectivement 7,7% et 12,1%, (efficacité 36%)
Essai NVP + AZT postnatal, Malawi (77)	NVP vs NVP + AZT à la naissance	Intrapartum : NVP-DU	NVP-DU avec ou sans AZT deux fois par jour pendant une semaine, enfant seulement	Non communiqué	Allaitement maternel (100%)	14,1% dans le groupe NVP seule et 16,3% dans le groupe NVP + AZT à 6-8 semaines (pas de différence statistiquement significative) Taux de transmission verticale à 6-8 semaines chez les enfants non infectés par le VIH à la naissance : respectivement 6,5% et 16,9%

<p>Essai de prophylaxie post-exposition pour l'enfant, Afrique du Sud (73)</p>	<p>NVP vs AZT à la naissance</p>	<p>Aucun (présentation tardive)</p>	<p>NVP-DU ou AZT deux fois par jour pendant 6 semaines, enfant seulement</p>	<p>480,5 groupe NVP et 448,5 groupe AZT</p>	<p>Alimentation de remplacement (84%)</p>	<p>A 12 semaines, taux d'infection 14,3% dans le groupe NVP et 18,1% dans le groupe AZT (pas de différence statistiquement significative) mais parmi les enfants non infectés à la naissance, 7,9% d'infections supplémentaires ont eu lieu dans le groupe NVP et 13,1% dans le groupe AZT (p=0,06).</p>
<p>Essai SIMBA, Rwanda, Ouganda (54)</p>	<p>NVP vs 3TC après la naissance chez les enfants sous allaitement maternel et nés de mère ayant reçu AZT + ddl avant la naissance et pour une semaine post-partum</p>	<p>AZT + ddl à partir de 36 semaines ; intrapartum : AZT + ddl voie orale</p>	<p>AZT + ddl pendant 1 semaine (mère) ; NVP une fois par jour pendant 14 jours puis deux fois par jour vs 3TC deux fois par jour pendant l'allaitement, enfant seulement</p>	<p>427</p>	<p>Allaitement maternel (médiane 3,5 mois, écart interquartile 2,9 – 5,1 mois)</p>	<p>6,9% à 4 semaines et 7,8% à 6 mois (pas de différence statistiquement significative) ; taux de transmission 2,4% entre le 3^{ème} jour et le 6^{ème} mois</p>

Étude	Médicament	Antepartum et intrapartum	Post-partum	Médiane estimée des CD4 maternels à l'inclusion ^a 106 cellules/L	Mode d'alimentation de l'enfant	Taux de transmission verticale et efficacité
MASHI, Botswana (8)	Initial : schéma prophylactique court d'AZT avec/sans NVP pour la mère et l'enfant et avec/sans allaitement maternel Après révision : schéma prophylactique court d'AZT avec/sans NVP pour la mère et avec/sans allaitement maternel ; CD4 < 200 TAR hautement actif pour la mère	Première randomisation : AZT à partir de 34 semaines plus AZT voie orale intrapartum plus ou bien NVP-DU au début du travail ou bien placebo	Deuxième randomisation : allaitement maternel + AZT (enfant) pendant 6 mois + NVP-DU enfant seulement vs alimentation de remplacement + AZT (enfant) 4 semaines + NVP-DU enfant seulement	372	Randomisation : 50% allaitement maternel (durée médiane 5,8 mois), 50% alimentation de remplacement	Protocole initial : Dans le groupe d'alimentation de remplacement, taux de transmission verticale à 1 mois : 2,4% dans le groupe avec NVP-DU à la mère et à l'enfant, 8,3% dans le groupe placebo (p = 0,05) ; dans le groupe allaitement maternel + AZT (enfant), taux de transmission verticale : 8,4% dans le groupe NVP-DU, 4,1% dans le groupe placebo (pas de différence statistiquement significative) Protocole après révision : Taux global de transmission verticale à 1 mois : 4,3% dans le groupe NVP-DU à la mère et à l'enfant et 3,7% dans

MITRA, Tanzanie (163)	Essai ouvert, AZT + 3TC, et 3TC chez l'enfant	AZT + 3TC à partir de 36 semaines; AZT + 3TC par voie orale intrapartum	AZT + 3TC mère et enfant (1 semaine); 3TC pour 6 mois, enfant seulement	Non connu	Allaitement maternel (médiane 20 semaines)	<p>le groupe placebo à la mère et NVP-DU à l'enfant (pas de différence statistiquement significative, pas d'interaction avec le mode d'alimentation de l'enfant)</p> <p>Taux de transmission verticale à 7 mois : 9,1% dans le groupe allaitement maternel + AZT et 5,6% dans le groupe alimentation de remplacement ; mortalité à 7 mois : 4,9% allaitement maternel vs 9,3% alimentation de remplacement ; survie sans VIH à 18 mois : 15,6% allaitement maternel vs 14,2% alimentation de remplacement</p> <p>3,4% à 6 semaines et 5,1% à 3 mois parmi les enfants qui n'étaient pas infectés par le VIH à la naissance</p>
--------------------------	---	---	---	-----------	--	--

Étude	Médicament	Antepartum et intrapartum	Post-partum	Médiane estimée des CD4 maternels à l'inclusion ^a 106 cellules/L	Mode d'alimentation de l'enfant	Taux de transmission verticale et efficacité
Côte d'Ivoire (66)	Essai ouvert, TAR hautement actif avec NVP pour les femmes qui présentent les critères de l'OMS pour le traitement. Schéma prophylactique court AZT/3TC + NVP-DU pour les femmes qui ne présentent pas ces critères	Femmes ayant besoin de traitement : AZT + 3TC + NVP pendant la grossesse et intrapartum par voie orale	Femmes ayant besoin de traitement : continuant AZT + 3TC + NVP ; NVP-DU plus AZT 1 semaine AZT, enfant seulement	189	Essentiellement alimentation de remplacement	Femmes ayant besoin de traitement : taux de transmission verticale à 4-6 semaines : 2,4% (intervalle de confiance à 95% = 0,3-8,5%)
		Femmes n'ayant pas besoin de traitement : AZT + 3TC à partir de 32 semaines ; intrapartum : AZT par voie orale plus NVP-DU	Femmes n'ayant pas besoin de traitement : AZT + 3TC 3 jours ; NVP-DU plus AZT 1 semaine AZT, enfant seulement	469	Essentiellement alimentation de remplacement	Femmes n'ayant pas besoin de traitement : taux de transmission verticale à 4-6 semaines : 3,8% (intervalle de confiance à 95% = 1,0-9,5%) Pas de différence significative entre les deux groupes (p = 0,70)

Cohorte DREAM, Mozambique (62)	Essai ouvert, TAR hautement actif avec NVP	D4T ou AZT + 3TC + NVP à partir de 24 semaines, continué par voie orale intrapartum	Si allaitement maternel, la mère continue le schéma prophylactique par d4T ou AZT + 3TC + NVP jusqu'au sevrage, puis arrêt des ARV ; NVP-DU enfant seulement + AZT 1 semaine, enfant seulement	492	Essentiellement alimentation de remplacement	Taux de transmission : 10 des 331 enfant à 18 mois (3% ; intervalle de confiance à 95% : 1, 1 – 4,9%)
--------------------------------	--	---	--	-----	--	---

^a Médiane ou moyenne géométrique des médianes si plus d'un groupe étudié est inclus.

^b Inclus dans l'analyse de données agrégées.

XIV. RÉFÉRENCES

1. *2006 Report on the global AIDS epidemic*. Geneva, UNAIDS, 2006 (http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp, accessed 12 July 2006).
2. *Questions & Answers (November 2005)*. Geneva, UNAIDS, 2005 (http://www.unaids.org/epi/2005/doc/docs/en/QA_Part_en_Nov05.pdf, accessed 12 July 2006).
3. De Cock KM et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283(9):1175–1182.
4. Read J et al. *A prospective cohort study of HIV-1-infected pregnant women and their infants in Latin America and the Caribbean: the NICHD International Site Development Initiative Perinatal Study*. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, USA. 22–25 February 2005 (Abstract 790).
5. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40(3):458–465.
6. Dorenbaum A et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2002, 288(2):189–198.
7. Stanton CK, Holtz SA. Levels and trends in cesarean birth in the developing world. *Studies in Family Planning*, 2006, 37(1):41–48.
8. Shapiro R et al. Maternal single-dose nevirapine vs. placebo as part of an antiretroviral strategy to prevent mother-to-child HIV transmission in Botswana. *AIDS* (in press).
9. Lallémant M et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(3):217–228.
10. Gaillard P et al. Use of antiretroviral drugs to prevent HIV-1 transmission through breast-feeding: from animal studies to randomized clinical trials. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 35(2):178–187.
11. United Nations General Assembly. Declaration of Commitment on HIV/AIDS: five years later. Follow-up to the outcome of the twenty-sixth special session: implementation of the Declaration of Commitment on HIV/AIDS. Report of the Secretary-General. Sixtieth session. Agenda item 45. 2006.
12. *Strategic Approaches to the Prevention of HIV Infection in Infants*: report of a WHO meeting. Geneva, World Health Organization, 2003 (<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/en/StrategicApproachesE.pdf>, accessed 12 July 2006).
13. *New Data on the Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV and Their Policy Implications: conclusions and recommendations*. WHO Technical Consultation on Behalf of the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Inter-Agency Task Team on Mother-to-child Transmission of HIV. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/RHR/01.28) (http://www.who.int/reproductive-health/publications/new_data_prevention_mtct_hiv/index.html, accessed 12 July 2006).

14. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings.* Geneva, World Health Organization, 2004 (<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/guidelines/en/>, accessed 19 June 2006).
15. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: towards universal access.* Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/index.html>, accessed 4 August 2006).
16. *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access.* Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/art/en/index.html>, accessed 4 August 2006).
17. *The BHIVA treatment guidelines for 2005.* London, British HIV Association (<http://www.bhiva.org/guidelines/2005/BHIVA-guidelines>, accessed 5 July 2006).
18. Briss PA, Zaza S, Pappaioanou M et al. Developing an evidence-based guide to community preventive services – methods. *American Journal of Preventive Medicine*, 2000, 18(1)(Suppl 1):35–43.
19. *Health evidence network.* Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (http://www.euro.who.int/HEN/Syntheses/hepatitisC/20050408_5 accessed 5 July 2006).
20. *EBM guidelines: evidence-based medicine.* Bognor Regis (UK), John Wiley & Sons Inc, 2006 (<http://www.ebm-guidelines.com/>, accessed 23 July 2006).
21. Gray RH et al. Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. *Lancet*, 2005, 366(9492):1182–1188.
22. Mbizvo MT et al. HIV-1 seroconversion incidence following pregnancy and delivery among women seronegative at recruitment in Harare, Zimbabwe. *The Central African Journal of Medicine*, 2001, 47(5):115–118.
23. *Sexual and reproductive health of women living with HIV/AIDS. Guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings.* Geneva, World Health Organization and United Nations Population Fund, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/sexualreproductivehealth.pdf>, accessed 23 July 2006).
24. *HIV prevention in maternal health services. Programming guide.* New York, United Nations Population Fund and EngenderHealth, 2004 (ISBN 0-89714-694-8) (<http://www.unfpa.org/publications/detail.cfm?ID=193>, accessed 13 July 2006).
25. *Malaria and HIV interactions and their implications for public health policy: report of a Technical Consultation on Malaria and HIV Interactions and Public Health Policy Implications.* Geneva, World Health Organization, 2005 (http://www.who.int/malaria/malaria_HIV/MalariaHIVinteractions_report.pdf, accessed 13 July 2006).
26. Zaba B et al. HIV and mortality of mothers and children: evidence from cohort studies in Uganda, Tanzania, and Malawi. *Epidemiology*, 2005, 16(3):275–180.

27. Newell ML et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*, 2004, 364(9441):1236–1243.
28. Immunological markers in HIV-infected pregnant women. The European Collaborative Study and the Swiss HIV Pregnancy Cohort. *AIDS*, 1997, 11(15):1859–1865.
29. Ekpini RA et al. Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *AIDS*, 2002, 16(4):625–630.
30. Temmerman M et al. HIV-1 and immunological changes during pregnancy: a comparison between HIV-1-seropositive and HIV-1-seronegative women in Nairobi, Kenya. *AIDS*, 1995, 9(9):1057–1060.
31. Tuomala RE et al. Changes in total, CD4+, and CD8+ lymphocytes during pregnancy and 1 year postpartum in human immunodeficiency virus-infected women. The Women and Infants Transmission Study. *Obstetrics and Gynecology*, 1997, 89(6):967–974.
32. Mulcahy F et al. CD4 Counts in pregnancy do not accurately reflect the need for long-term HAART. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 5–8 February 2006 (Abstract 704b).
33. Ekouevi D et al. Criteria for HAART should be revisited in HIV-infected pregnant women in resource-limited settings. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 5–8 February 2006 (Abstract 704a).
34. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. *Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 January 1989 – 31 July 2005*. Wilmington, NC, USA, Registry Coordinating Center, 2005 (<http://www.APRRegistry.com>, accessed 13 July 2006).
35. Winston A et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS*, 2004, 18(3):572–574.
36. Botto LD et al. Neural-tube defects. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341(20):1509–1519.
37. Chersich MF et al. Efavirenz use during pregnancy and for women of child-bearing potential. *AIDS Research and Therapy*, 2006, 3:11.
38. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338(16):1128–1137.
39. Bucci AM et al. Discontinuing combination antiretroviral therapy during the first trimester of pregnancy: insights from plasma human immunodeficiency virus-1 RNA viral load and CD4 cell count. *American Journal of Obstetric Gynecology*, 2003, 189(2):545–551.
40. Danel C et al. The CD4-guided strategy arm stopped in a randomized structured treatment interruption trial in West-Africa Adults: ANRS 1269 Trivacan Trial. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 5–8 February 2006 (Abstract 105LB).

41. El-Sadr W, Neaton J. *Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy: Results of the SMART study*. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 5–8 February 2006 (Abstract 106LB).
42. Lallemand M et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343(14):982–991.
43. PETRA Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 359(9313):1178–1186.
44. Chaisilwattana P et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 35(11):1405–1413.
45. Connor EM et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1994, 331(18):1173–1180.
46. Dabis F et al. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS*, 2005, 19(3):309–318.
47. Dabis F et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. Diminution de la Transmission Mere-Enfant. *Lancet*, 1999, 353(9155):786–792.
48. Guay LA et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*, 1999, 354(9181):795–802.
49. Jackson JB et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*, 2003, 362(9387):859–868.
50. Mandelbrot L et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285(16):2083–2093.
51. Moodley D et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(5):725–735.
52. Shaffer N et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet*, 1999, 353(9155):773–780.

53. Taha TE et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *Lancet*, 2003, 362(9391):1171–1177.
54. Vyankandondera J et al. *Reducing risk of HIV-1 transmission from mother to infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants (SIMBA-study)*. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, France, 13–16 July 2003 (Abstract LB7).
55. Wiktor SZ et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet*, 1999, 353(9155):781–785.
56. Songok EM et al. The use of short-course zidovudine to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus in rural Kenya. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 69(1):8–13.
57. McIntyre J et al. *Addition of short course combivir (CBV) to single dose viramune (sdNVP) for the prevention of mother to child transmission (PMTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus*. The 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil, 24–27 July 2005 (Abstract TuFo0204).
58. Cooper ER et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29(5):484–494.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service task force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1998, 47 (<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL01301998041.pdf>, accessed 19 June 2006).
60. AIDSinfo. *Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States*. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, 17 November, 2005 (<http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=9&ClassID=2>, accessed 13 July 2006).
61. *Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-retroviral em Gestantes [Recommendations for prophylaxis for vertical transmission of HIV and antiretroviral therapy in pregnant women]*. Brazil, Ministry of Health, 2003.
62. Marazzi M et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Medicine*, 2006, 7:338–344.
63. Phanuphak N et al. *Pregnancy outcomes after combined ART or short-course AZT with single-dose nevirapine in Thai women with high and low CD4 cell counts*. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 2006 (Abstract 712).

64. Silva A et al. *Prevention of mother-to-child HIV transmission in Luanda, Angola-Africa*. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil, 24–27 July 2005 (Abstract TuPe5.2P20).
65. Thomas T et al. *Preliminary findings: incidence of serious adverse events attributed to nevirapine among women enrolled in an ongoing trial using HAART to prevent mother-to-child HIV transmission*. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, USA, 22–25 February 2005 (Abstract 809).
66. Tonwe-Gold B et al. *Highly active antiretroviral therapy for the prevention of perinatal HIV transmission in Africa: mother-to-child HIV transmission plus, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2003–2004*. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, USA, 22–25 February 2005 (Abstract 785).
67. Chaix M et al. *Addition of 3 days of ZDV+3TC postpartum to a short course of ZDV+3TC and single-dose NVP provides low rate of NVP resistance mutations and high efficacy in preventing peri-partum HIV-1 transmission: ANRS DITRAME Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire*. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, USA, 22–25 February 2005 (Abstract 72LB).
68. McIntyre JA. Controversies in the use of nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2006, 7(6):677–685.
69. Alioum A et al. Estimating the efficacy of interventions to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in breastfeeding populations: comparing statistical methods. *American Journal of Epidemiology*, 2003, 158(6):596–605.
70. Leroy V et al. Is there a difference in the efficacy of peripartum antiretroviral regimens in reducing mother-to-child transmission of HIV in Africa? *AIDS*, 2005, 19(16):1865–1875.
71. Leroy V et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS*, 2002, 16(4):631–641.
72. Chung MH et al. Breast milk HIV-1 suppression and decreased transmission: a randomized trial comparing HIVNET 012 nevirapine versus short-course zidovudine. *AIDS*, 2005, 19(13):1415–1422.
73. Gray GE et al. A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. *AIDS*, 2005, 19(12):1289–1297.
74. Giuliano M et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS*, 2003, 17(10):1570–1572.
75. Mirochnick M et al. Predose infant nevirapine concentration with the two-dose intrapartum neonatal nevirapine regimen: association with timing of maternal intrapartum nevirapine dose. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003; 33:153–156.
76. Stringer JS et al. Timing of the maternal drug dose and risk of perinatal HIV transmission in the setting of intrapartum and neonatal single-dose nevirapine. *AIDS*, 2003, 17(11): 1659–1665.

77. Taha TE et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 292(2):202–209.
78. Eshleman SH, Hoover DR, Hudelson SE et al. Development of nevirapine resistance in infants is reduced by use of infant-only single-dose nevirapine plus zidovudine postexposure prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193:479–481.
79. Best BM et al. Impact of pregnancy on abacavir pharmacokinetics. *AIDS*, 2006, 20(4): 553–560.
80. Moodley J et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their offspring. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178(5):1327–1333.
81. Wade NA et al. Pharmacokinetics and safety of stavudine in HIV-infected pregnant women and their infants: Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 332. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190(12):2167–2174.
82. Tarantal AF et al. Fetal and maternal outcome after administration of tenofovir to gravid rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29(3):207–220.
83. Tarantal AF et al. Administration of 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) to gravid and infant rhesus macaques (*Macaca mulatta*): safety and efficacy studies. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*, 1999, 20(4):323–333.
84. Gafni R, Hazra R, Reynolds J. *Effect of tenofovir fumarate (TDF)-containing HAART on bone mineral density in HIV-infected children*. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 5–8 February 2006 (Abstract 694).
85. Giacomet V et al. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 40(4): 448–450.
86. Hazra R et al. *Safety, tolerability, and clinical responses to tenofovir DF in combination with other antiretrovirals in heavily treatment-experienced HIV-infected children: Data through 48 weeks*. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, USA, 8–11 February 2004 (Abstract 928).
87. Wang Y et al. Pharmacokinetics of didanosine in antepartum and postpartum human immunodeficiency virus-infected pregnant women and their neonates: an AIDS clinical trials group study. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 180(5):1536–1541.
88. Mandelbrot L et al. Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *AIDS*, 2003, 17(2):272–273.

89. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sexually Transmitted Infections*, 2002, 78(1):58–59.
90. Baylor M, Truffa M, Gibbs N. *Hepatic toxicity of antiretrovirals in HIV-infected pregnant women: A review of the FDA's adverse event reporting system*. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, USA, 8–11 February 2004 (Abstract 944).
91. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 35(5):538–539.
92. Leith J et al. Appropriate use of nevirapine for long-term therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(3):545–546; author reply 546.
93. Stern JO et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 34 (Suppl 1):S21–33.
94. Hitti J et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 36(3):772–776.
95. Lyons F et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Medicine*, 2006, 7(4):255–260.
96. Timmermans S et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS*, 2005, 19(8):795–799.
97. Patel SM et al. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 35(2):120–125.
98. Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures – worldwide, 1997–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2001, 49:1153–1160.
99. Joao EC et al. Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women. *American Journal of Obstetric Gynecology*, 2006, 194(1):199–202.
100. Phanuphak N et al. *Toxicities from nevirapine in HIV-infected males and females, including pregnant females with various CD4 cell counts*. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, USA, 22–25 February 2005 (Abstract 21).
101. Sanne I et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 191(6):825–829.
102. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 280(17):1472.

103. *Dear Health Care Provider. Re: Important change in SUSTIVA® (efavirenz) package insert – change from pregnancy category C to D.* Bristol-Myers Squibb Company. March 2005.
104. De Santis M et al. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Archives of Internal Medicine*, 2002, 162(3):355.
105. Saitoh A et al. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *Journal of Perinatology*, 2005, 25(8):555–556.
106. Watts DH et al. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *American Journal of Obstetric Gynecology*, 2004, 191(3):985–992.
107. Covington DL et al. Assessing teratogenicity of antiretroviral drugs: monitoring and analysis plan of the Antiretroviral Pregnancy Registry. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2004, 13(8):537–545.
108. Danel C, Moh R, Anzian A et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 2006, 42:29–35.
109. Acosta EP et al. Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48(2):430–436.
110. Morris AB et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 40(1):30–33.
111. Bryson Y et al. *Pharmacokinetics, antiviral activity and safety of nelfinavir (NFV) in combination with ZDV/3TC in pregnant HIV-infected pregnant women and their infants: PACTG 353 Cohort 2.* 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA, USA, 24–28 February 2002 (Abstract 795).
112. Kosel BW et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS*, 2003, 17(8):1195–1199.
113. van Heeswijk RP et al. The pharmacokinetics of nelfinavir and M8 during pregnancy and post partum. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2004, 76(6):588–597.
114. Mirochnick M et al. *Adequate lopinavir exposure achieved with a higher dose during the third trimester of pregnancy.* 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 5–8 February 2006 (Abstract 710).
115. Stek A et al. *Reduced lopinavir exposure during pregnancy; preliminary results from P1026s.* XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand, 11–16 July 2004 (Abstract LbOrB08).
116. Lyons F et al. *Adequate trough lopinavir levels with standard dosing in pregnancy.* 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 5–8 February 2006 (Abstract 709).

117. Hayashi S et al. Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women. *AIDS*, 2000, 14(8):1061–1062.
118. Tubiana R et al. *ART with indinavir-ritonavir (400 mg/100 mg twice daily)-containing regimen in HIV-1-infected pregnant women*. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, USA, 22–25 February 2005 (Abstract 810).
119. Cotter AM et al. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193(9):1195–1201.
120. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS*, 2004, 18(17): 2337–2339.
121. Tuomala RE et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346(24):1863–1870.
122. Tuomala RE, Yawetz S. Protease inhibitor use during pregnancy: is there an obstetrical risk? *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193(9):1191–1194.
123. Hitti J, Anderson J, McComsey G. *Effect of protease inhibitor-based antiretroviral therapy on glucose tolerance in pregnancy (ACTG 5084)*. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 5–8 February 2006 (Abstract 711).
124. Watts DH et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 190(2):506–516.
125. Suy A et al. *Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy*. XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand, 11–16 July 2004 (Abstract ThOrB1359).
126. Tuomala RE et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 38(4):449–473.
127. Barret B et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*, 2003, 17(12):1769–1785.
128. The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2000, 25:261–268.
129. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 32(4):380–387.

130. Le Chenadec J et al. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS*, 2003, 17(14):2053–2061.
131. Mofenson LM, Munderi P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 30(2):200–215.
132. Bardeguéz AD et al. Effect of cessation of zidovudine prophylaxis to reduce vertical transmission on maternal HIV disease progression and survival. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 32(2):170–181.
133. Taha TE et al. Effect of HIV-1 antiretroviral prophylaxis on hepatic and hematological parameters of African infants. *AIDS*, 2002, 16(6):851–858.
134. Taha TE, Kumwenda N, Kafulafula G et al. Haematological changes in African children who received short-term prophylaxis with nevirapine and zidovudine at birth. *Annals of Tropical Paediatrics*, 2004, 24:301–309.
135. Fowler MG, Mofenson L, McConnell M. The interface of perinatal HIV prevention, antiretroviral drug resistance, and antiretroviral treatment: what do we really know? *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 34:308–311.
136. Nolan M, Fowler MG, Mofenson LM. Antiretroviral prophylaxis of perinatal HIV-1 transmission and the potential impact of antiretroviral resistance. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 30(2):216–229.
137. Sullivan J. *South African Intrapartum Nevirapine Trial: selection of resistance mutations*. The XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain, 7–12 July 2002 (Abstract LbPeB9024).
138. Cressey TR et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 38(3):283–288.
139. Eshleman SH et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS*, 2001, 15(15):1951–1957.
140. Eshleman SH et al. Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(1):30–36.
141. Flys T et al. *Analysis of K103N-containing HIV-1 variants in women with HIV-1 subtypes A, C and D after single dose nevirapine using a sensitive and quantitative point mutation assay*. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 2006 (Abstract 726).
142. Loubser S, Balfe P, Sherman G et al. Decay of K103N mutants in cellular DNA and plasma RNA after single-dose nevirapine to reduce mother to child HIV transmission. *AIDS*, 2006, 20:995–1002.

143. Flys T et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(1):24–29.
144. Johnson JA et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(1):16–23.
145. Palmer S et al. Persistence of nevirapine-resistant HIV-1 in women after single-dose nevirapine therapy for prevention of maternal-to-fetal HIV-1 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(18):7094–7099.
146. Lyons FE et al. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS*, 2005, 19(1):63–67.
147. Eure C et al. *Effectiveness of repeat single-dose nevirapine in subsequent pregnancies among Ugandan women.* 13th conference on retroviruses and opportunistic infections. Denver, CO, USA, 22–25 February 2006 (Abstract 125).
148. Martinson N et al. *Effectiveness of single-dose nevirapine in consecutive pregnancies in Soweto and Abidjan.* 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 22–25 February 2006 (Abstract 722).
149. Jourdain G et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(3): 229–240.
150. Lockman S et al. *Maternal and infant response to nevirapine-based antiretroviral treatment following peripartum single-dose nevirapine or placebo.* 43rd Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. San Francisco, CA, USA, 6–9 October 2005 (Abstract LB5).
151. Bedikou G et al. *6-month immunological response with HAART-containing nevirapine in HIV positive women post-exposure to single-dose of nevirapine for prevention of mother-to-child transmission.* 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil, 24–27 July 2005 (Abstract MoOa0203).
152. Coovadia A et al. *Virologic response to NNRTI treatment among women who took single-dose nevirapine 18 to 36 months earlier.* 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, CO, USA, 22–25 February 2006 (Abstract 641).
153. Zijenah L et al. *Community-based generic antiretroviral therapy following single-dose nevirapine or short-course AZT in Zimbabwe.* 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 22–25 February 2005 (Abstract 632).
154. Gray A, Karim S, Gengiah T. Ritonavir/saquinavir safety concerns curtail antiretroviral therapy options for tuberculosis HIV-co-infected patients in resource-constrained settings. *AIDS*, 2006, 20:302–303.

155. Dear Health Care Provider Letter. Roche Pharmaceuticals, 7 February 2005 (<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Invirase>, accessed 13 July 2006).
156. Adjorlolo-Johnson G et al. Prospective comparison of mother to child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 272:462–466.
157. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. Comparison of vertical human immunodeficiency virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 transmission in the French prospective cohort. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1994, 13:502–506.
158. Matheron S, Pueyo S, Damond F et al. Factor associated with clinical progression in HIV-2 infected patients: the French ANRS cohort. *AIDS*, 2003, 17:2593–2601.
159. Dunn DT et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet*, 1992, 340(8819):585–588.
160. Shapiro RL et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(5):720–727.
161. Lee EJ, Kantor R, Zijenah L et al. Breast-milk shedding of drug-resistant HIV-1 subtype C in women exposed to single-dose nevirapine. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192:1260–1264.
162. Kilewo C et al. *Prevention of mother to child transmission of HIV-1 through breastfeeding by treating infants prophylactically with lamivudine in Dar es Salaam, Tanzania*. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil, 24–27 July 2005 (Abstract TuPe5.3P01).
163. Thior I et al. *Breast-feeding with 6 months of infant zidovudine prophylaxis vs formula-feeding for reducing postnatal HIV transmission and infant mortality: a randomized trial in southern Africa*. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, USA, 22–25 February 2005 (Abstract 75LB).



Photo : Gideon Mendel/The International HIV/AIDS Alliance/Corbis

Pour de plus amples informations:

Organisation mondiale de la Santé
Département VIH/SIDA

Avenue Appia 20
1211 Genève 27
Suisse

E-mail: hiv-aids@who.int

www.who.int/hiv

ISBN 978 92 4 259466 9

