
RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

**Grossesse et VIH :
désir d'enfant, soins
de la femme
enceinte, et
prévention de la
transmission mère-
enfant**

Validé par le Collège le 25 avril 2024

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés dans le descriptif de la publication et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte, et prévention de la transmission mère-enfant
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC) - Label
Objectif(s)	Réactualisation des recommandations de prise en charge des personnes vivant avec le (PVVIH) concernant la contraception, le désir d'enfant, la grossesse et la prévention de la transmission mère-enfant
Cibles concernées	<p>Patients concernés par le thème : PVVIH ; femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse, : nouveau-nés et nourrissons de mère VVIH</p> <p>Professionnels concernés par le thème : infectiologues, gynécologues-obstétriciens, généralistes, internistes, pédiatres, sages femmes, centres de Protection Maternelle et Infantile.</p> <p>Associations de patients</p>
Demandeur	Conseil National du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) Maladies infectieuses émergentes
Promoteur(s)	Haute autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Pr Pierre Delobel (CNS, ANRS MIE), M. Alexandre Pitard (HAS)
Recherche documentaire	Dr Julie Bottero (rédactrice groupe Grossesse - VIH), Dr Fanny Alby-Laurent (rédactrice groupe Traitement ARV de l'enfant), Mr Aurélien Dancoisne (documentaliste HAS)
Auteurs	<p>Pr Laurent Mandelbrot, gynécologue-obstétricien, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes - pilote du groupe Grossesse VIH</p> <p>Dr Cédric Arvieux, infectiologue, CHU de Rennes</p> <p>Dr Julie Bottero, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicennes, Bobigny</p> <p>Dr Cécile Brunet-Cartier, infectiologue, CHU de Nantes</p> <p>Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)</p> <p>Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris</p> <p>Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris</p> <p>Mme Hélène Pollard, association Sol En Si, TRT-5 CHV</p> <p>Dr Jeanne Sibiude, gynécologue-obstétricienne, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes</p> <p>Mme Aminata Sinon, anthropologue, association Ikambere</p> <p>Pr Caroline Solas, pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille</p> <p>Mme Eva Sommerlatte, association Comité des familles, TRT-5 CHV</p> <p>Mme Nadine Trocme, psychologue, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris</p> <p>Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris</p> <p>Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris - pilote du groupe Traitement ARV de l'enfant</p> <p>Dr Fanny Alby-Laurent, Pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris</p>

Dr Camille Brehin, Pédiatre, CHU de Toulouse
Dr Catherine Dollfus, Pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)
Mme Hélène Pollard, association Sol En Si, TRT-5 CHV
Dr Véronique Reliquet, infectiologue, CHU de Nantes
Dr Camille Runel-Belliard, pédiatre CHU de Bordeaux
Mme Nadine Trocme, psychologue, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 25 avril 2024
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – avril 2024 – ISBN : 978-2-11-172140-1

Sommaire

Préambule 11

1. Santé reproductive et désir d'enfant : quelles sont les spécificités dans le contexte de l'infection VIH ?	14
1.1. Quels sont les objectifs du traitement antirétroviral dans le contexte d'un désir d'enfant et d'une grossesse ?	14
1.2. Comment accompagner les couples concernés par le VIH ayant un désir d'enfant ?	14
1.2.1. Quelles sont les recommandations pour la conception ?	15
1.2.1.1. Désir d'enfant chez les femmes vivant avec le VIH	15
1.2.1.2. Désir d'enfant chez les hommes vivant avec le VIH	15
1.2.1.3. Désir d'enfant chez les personnes transgenres vivant avec le VIH	15
1.2.2. Quelle est la prise en charge de l'infertilité et la place de l'assistance médicale à la procréation ?	16
1.2.2.1. Quelles sont les particularités concernant la fertilité et les indications d'explorations ?	16
1.2.2.2. Assistance médicale à la procréation (AMP) : quelles sont les indications et conditions d'accès ?	16
1.2.2.3. Quelle est la place en 2023 d'autres mesures visant à diminuer le risque de transmission du VIH dans le couple en cas de projet de grossesse ?	19
1.3. Quelles sont les modalités de contraception chez les PVVIH ?	20
1.3.1. Quelles sont les particularités concernant la contraception d'urgence ?	21
1.3.2. Y a-t-il des particularités concernant les interruptions volontaires de grossesse (IVG) en contexte de VIH ?	22
2. Quand dépister le VIH dans le contexte de la grossesse ?	23
2.1. Quand dépister l'infection VIH dans le contexte d'un projet de grossesse ou au cours de la grossesse ?	23
2.1.1. En préconceptionnel	23
2.1.2. Chez la femme enceinte	23
2.1.3. Chez le futur père et partenaire	24
2.1.4. Lors de l'accouchement	24
2.2. Quelle est la place de la PrEP et du TPE chez une femme enceinte séronégative ?	25
3. Quelle est la conduite à tenir thérapeutique pour la grossesse chez une femme vivant avec le VIH-1 ?	26
3.1. Quels sont les risques potentiels d'une exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse ?	26
3.1.1. Impact des ARV sur la grossesse	27
3.1.2. Tolérance maternelle des ARV	27

3.1.3.	Toxicités fœtales des ARV	28
3.1.3.1.	Passage transplacentaire	28
3.1.3.2.	Tératogénicité	28
3.1.3.3.	Perturbations cliniques et/ou biologiques à la naissance, réversibles après l'arrêt de l'exposition	29
3.1.3.4.	Mortalité périnatale et postnatale	29
3.1.4.	Impact à long terme chez l'enfant exposé non infecté	29
3.1.4.1.	Encéphalopathie et dysfonction mitochondriale persistante	29
3.1.4.2.	Dysfonction myocardique	30
3.1.4.3.	Altération de l'hématopoïèse	30
3.1.4.4.	Risque de cancers	30
3.1.4.5.	Troubles du comportement, problématique neuro-cognitive	30
3.2.	Quelles sont les combinaisons antirétrovirales à privilégier pendant la grossesse ?	31
3.2.1.	Inhibiteurs Nucléosidiques/ nucléotidiques de Transcriptase Inverse (INTI)	31
3.2.2.	Inhibiteurs de Protéase (IP)	33
3.2.3.	Inhibiteurs d'Intégrase (INI)	34
3.2.4.	Inhibiteurs Non Nucléosidiques de Transcriptase Inverse (INNTI)	36
3.2.5.	Enfuvirtide (T-20)	36
3.3.	Quelles sont les molécules antirétrovirales à éviter pendant la grossesse ?	40
3.3.1.	Antirétroviraux ne disposant pas de données de sécurité suffisantes concernant la grossesse pour les recommander à ce jour.	40
3.3.2.	Antirétroviraux pour lesquels il existe des signaux indiquant un risque de toxicité pour l'enfant	42
3.3.3.	Antirétroviraux ayant des modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse conduisant à un risque de sous-dosage sans possibilité d'adaptation de posologie	43
3.3.4.	Antirétroviraux qui ne sont plus utilisés	43
3.4.	Quelle adaptation de traitement réaliser pour la grossesse chez une PVVIH déjà traitée ?	45
3.5.	Quelle est la conduite thérapeutique à tenir chez une femme enceinte non encore traitée ?	46
3.5.1.	Quel traitement antirétroviral initier en cas de prise en charge tardive au cours de la grossesse ?	47
3.5.2.	Quel traitement antirétroviral initier en cas de primo-infection au cours de la grossesse ?	48
3.5.3.	Quel traitement antirétroviral et quelles prophylaxies anti-infectieuses initier en cas d'immunodépression avancée au cours de la grossesse ?	48
3.5.4.	Quel traitement en cas de co-infection avec le VHB ou le VHC pendant la grossesse ?	49
3.5.5.	Quand et quel traitement antirétroviral initier chez une femme enceinte « HIV-controller » ?	49
3.6.	Quel est le suivi virologique du traitement antirétroviral pendant la grossesse ?	50
3.7.	Quel est le suivi pharmacologique du traitement antirétroviral pendant la grossesse ?	50

3.7.1.	Considérations pharmacologiques au cours de la grossesse	50
3.7.2.	Autres facteurs de variabilité pharmacocinétique spécifique à la grossesse	51
3.7.2.1.	Interactions médicamenteuses	51
3.7.2.2.	Vomissements	51
3.7.3.	Indication du suivi thérapeutique pharmacologique et adaptation des posologies	52
3.8.	Quelle est la conduite à tenir en cas d'échec virologique pendant la grossesse ?	53
3.9.	Quelle est la conduite à tenir en cas de vomissements pendant la grossesse ?	54
3.10.	Quelle est la conduite à tenir en cas de cytolyse hépatique pendant la grossesse ?	55
4.	Quelles sont les particularités du traitement pendant la grossesse chez une femme vivant avec le VIH-2 ?	56
4.1.	Quand initier le traitement ARV pour le VIH-2 au cours de la grossesse ?	56
4.2.	Quel traitement ARV utiliser pour le VIH-2 au cours de la grossesse ?	57
4.3.	Quelles sont les conduites à tenir à l'accouchement et en post partum chez une femme vivant avec le VIH-2 ?	57
5.	Quel est le parcours de soins d'une femme vivant avec le VIH pendant la grossesse ?	59
5.1.	Quel est le suivi clinique pendant la grossesse ?	59
5.1.1.	Quel suivi clinique (dont place de l'HDJ) pendant la grossesse ?	59
5.1.2.	Quelle place des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), de l'accompagnement psychologique, social, soutien par les pairs ?	60
5.1.3.	Préparation de la prise en charge post natale, allaitement et suivi de l'enfant	61
5.2.	Quel est le suivi biologique pendant la grossesse ?	64
6.	Quelles sont les conduites à tenir obstétricales à tenir chez une femme enceinte vivant avec le VIH-1 ?	67
6.1.	Quelles sont les indications de césarienne programmée en raison du VIH ?	67
6.2.	Quelle est la place de la césarienne non-programmée pour la prévention de la transmission mère-enfant ?	68
6.3.	Quelles sont les indications de perfusion de zidovudine ou d'autres traitements antirétroviraux prophylactiques à l'accouchement pour prévenir la transmission à l'enfant ?	69
6.4.	Quelle est la conduite à tenir obstétricale d'une femme en situation de contrôle virologique ?	70
6.5.	Quelle est la conduite à tenir obstétricale d'une femme en situation de non-contrôle virologique ?	71
6.6.	Quelles particularités des pratiques obstétricales y a-t-il en cours de grossesse pour les femmes VVIH ?	72
6.6.1.	Quelle est la prévention de l'accouchement prématuré ?	72
6.6.2.	Quelles précautions à prendre pour les gestes pendant la grossesse ?	73
6.6.3.	Déclenchement	74
7.	Quelle est la prise en charge du nouveau-né de mère VVIH ?	76

7.1.	Comment définir le niveau de risque d'infection périnatale d'un nouveau-né de mère VVIH ?	76
7.2.	Quels sont les premiers soins à donner en salle de naissance ?	77
7.3.	Quelles sont les indications et dans quel délai doit être introduit une prophylaxie postnatale chez le nouveau-né de mère VVIH-1 ?	78
7.4.	Quelle prophylaxie postnatale choisir chez le nouveau-né à terme dans le scénario optimal ou à faible risque d'infection VIH-1?	79
7.4.1.	Principales molécules disponibles	79
7.4.2.	Quelle prophylaxie postnatale choisir chez le nouveau-né à terme dans le scénario optimal ou à faible risque d'infection VIH-1 ?	80
7.5.	Quelle prophylaxie postnatale choisir chez le nouveau-né à terme à haut risque ou à risque intermédiaire d'infection VIH-1?	81
7.6.	Quelle prophylaxie postnatale choisir chez le nouveau-né prématuré en fonction du niveau de risque d'infection à VIH ?	83
7.7.	Quelle prophylaxie postnatale chez le nouveau-né d'une mère vivant avec le VIH-2?	85
7.8.	Comment faire le diagnostic d'infection ou de non-infection à VIH chez le nouveau-né et le nourrisson de mère VVIH ?	88
7.9.	Quelles vaccinations et quelles prophylaxies anti-infectieuses proposer aux nourrissons non infectés de mères VVIH ?	89
7.10.	Quelle surveillance post-natale proposer aux enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse ?	91
7.11.	Quelle prise en charge sociale et psychologique proposer aux nourrissons et aux mères VVIH ?	95
7.11.1.	Aspects sociaux et réglementaires	95
7.11.2.	Accompagnement des nourrissons - Relations avec les parents	95
8.	Comment accompagner les mères vivant avec le VIH pour choisir les modalités d'allaitement et prévenir le risque de transmission ?	97
8.1.	Quel est le risque de transmission du VIH par l'allaitement au sein ?	97
8.1.1.	Quel est le risque de transmission du VIH par l'allaitement au sein chez une femme en succès virologique ?	98
8.1.2.	Faut-il toujours décourager l'allaitement mixte ?	99
8.1.3.	Quels sont les risques en cas de complications lors de l'allaitement ?	100
8.1.4.	Quelle est l'influence de la durée de l'allaitement ?	100
8.1.5.	Existe-t-il des risques spécifiques en cas de prématurité ?	100
8.1.6.	Faut-il rajouter une PrEP systématiquement pour le nourrisson en cas d'allaitement chez une femme traitée au long cours par ARV en succès thérapeutique ?	101
8.1.7.	Y a-t-il des risques pour l'enfant du fait de l'exposition aux antirétroviraux maternels pendant l'allaitement ?	102
8.1.8.	Quels sont les principes des nouvelles recommandations françaises ?	103
8.2.	Quelles sont les conditions requises pour envisager l'allaitement au sein par une mère vivant avec le VIH en France ?	104

8.3.	Comment accompagner les mères vivant avec le VIH pour le choix des modalités d'allaitement ?	104
8.4.	Comment accompagner les mères vivant avec le VIH en cas d'allaitement artificiel ?	105
8.5.	Comment accompagner les mères vivant avec le VIH en cas d'allaitement au sein ?	105
8.5.1.	Faut-il surveiller le dosage des antirétroviraux dans le lait ?	106
8.5.2.	Quel traitement antirétroviral utiliser chez la mère en cas d'allaitement au sein ?	106
8.5.3.	Un traitement prophylactique est-il indiqué chez le nourrisson en cas d'allaitement au sein ?	106
8.5.4.	Quel traitement préventif utiliser chez le nourrisson en cas d'allaitement maternel de mère vivant avec le VIH-1 ?	107
8.5.5.	Quelle est la prophylaxie en cas d'allaitement au sein en cas de mère vivant avec le VIH-2 ?	108
8.5.6.	Quelle est la durée recommandée d'allaitement au sein ?	108
8.5.7.	Faut-il que l'allaitement maternel soit exclusif ?	108
8.5.8.	Quelles sont les modalités de suivi de la mère en cas d'allaitement au sein ?	109
8.5.9.	Quelles sont les modalités de suivi du nourrisson en cas d'allaitement au sein ?	109
8.5.10.	Quelle est la conduite à tenir en cas de complication de l'allaitement ?	109
8.5.11.	Quelle est la conduite à tenir en cas d'échappement virologique chez la mère pendant l'allaitement ?	110
9.	Fiches infos grossesse-VIH	111
10.	Analyse synthétique de la littérature scientifique	118
10.1.	Traitement ARV pendant la grossesse	118
10.1.1.	Positionnement des différents schémas thérapeutiques	118
10.1.2.	Attitude en cas de désir ou début de grossesse pour une femme déjà sous ARV	122
10.1.3.	Grossesse débutant sans ARV	123
10.1.4.	Début de suivi tardif au 2 ^e ou 3 ^e trimestre	125
10.1.5.	Diagnostic de l'infection à VIH en cours de travail	125
10.2.	Nouveau-nés de mères vivant avec le VIH	178
10.3.	Allaitement	196
11.	Recherche bibliographique concernant les antirétroviraux	204
11.1.	Pour la partie grossesse	204
11.2.	Pour la partie nouveau-né	204
12.	Auditions d'experts extérieurs par le groupe de travail	205
12.1.	Virologie : TME, allaitement	205
13.	Méthode de travail	215
	Références bibliographiques	219
	Participants	235

Préambule

Contexte

Aujourd'hui, toute femme enceinte vivant avec le VIH (VVIH) doit bénéficier d'un traitement antirétroviral (ARV) au long cours pour sa propre santé, pour prévenir la transmission sexuelle et celle de la mère à l'enfant (TME).

Les choix des molécules à utiliser et du moment pour débiter le traitement s'intègrent dans une stratégie qui doit tenir compte des aspects virologiques, fœtaux et obstétricaux, de l'évaluation des bénéfices et risques connus des médicaments et de l'adhésion de la femme, au mieux avant la grossesse (suivi préconceptionnel). Les grossesses des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sont considérées comme des grossesses à risque, qui requièrent un suivi pluridisciplinaire individualisé.

Alors que le nombre annuel d'enfants infectés par le VIH a spectaculairement diminué ces dernières années, celui des nouveau-nés et nourrissons de mère VVIH exposés et non infectés est resté relativement stable. Les modalités spécifiques de prise en charge de ces enfants doivent être accessibles et connues des nombreux professionnels de santé qui y seront confrontés dans les maternités, les services de néonatalogie ou de pédiatrie et les consultations de suivi pédiatrique sur l'ensemble du territoire.

Actualités épidémiologiques des grossesses chez les PVVIH et de la transmission mère-enfant en France :

Le nombre de grossesses évolutives chez des PVVIH est estimé à environ 1400/an en France. Les personnes originaires d'Afrique sub-saharienne représentent plus de 70% des femmes incluses dans la cohorte ANRS « Enquête Périnatale Française, EPF » (cohorte nationale Française incluant les femmes enceintes VVIH et leurs enfants), mais leur part diminue légèrement ; 5% sont des femmes qui sont nées avec le VIH par TME.

Plus de 75% des femmes sont déjà sous traitement ARV au moment de la conception, et cette proportion continue à augmenter.

Concernant le statut immuno-virologique des femmes enceintes, >60% des femmes incluses dans la cohorte EPF ont des CD4 >500/ μ L, et >90% ont une charge virale à l'accouchement <50 copies/mL (>95% <400 copies/mL).

Le taux de transmission dans la cohorte EPF depuis l'année 2011 est évalué à 0.2%, et les registres de déclaration obligatoire rapportent entre 0 et 4 cas/an d'enfants nés en France infectés par transmission mère-enfant depuis 2015.

Enjeux

Enjeux pour les patients

- Maîtriser la procréation, avec la réalisation d'un désir d'enfant au moment voulu, sans risque de transmission du VIH dans le couple ni à l'enfant.
- Utiliser des traitements ARV optimaux en termes d'efficacité et de tolérance dans le contexte particulier de la grossesse, pour la santé de la mère, l'issue de la grossesse et la santé de l'enfant à long terme.
- Définir pour les nouveau-nés de mères VVIH les modalités de la poursuite de la prévention de la transmission mère-enfant initiée pendant la grossesse et ce de manière adaptée au risque

d'infection et à l'âge gestationnel de naissance de l'enfant et les modalités du diagnostic virologique permettant un diagnostic d'infection ou de non-infection.

- Définir les modalités du suivi de la toxicité potentielle des médicaments auxquels le nourrisson a été exposé en abordant les éléments de la prise en charge globale préventive, socio-familiale et psychologique des nourrissons de mères VVIH.

Enjeux de santé publique

- Supprimer les cas de transmission mère-enfant résiduels, dus à des échecs de prévention ou des échecs de dépistage.
- Préserver la santé à long terme de l'enfant à naître, qui dans la plupart des cas ne sera pas infecté mais aura été exposé au VIH et aux ARV.
- Lutter contre la stigmatisation et l'exclusion des PVVIH

Patients concernés

PVVIH

Femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse de manière générale

Conjoints et partenaires de PVVIH

Nouveau-nés et nourrissons nés de mères VVIH

Associations de patients

Professionnels concernés

Professionnels de santé : gynécologues-obstétriciens, pédiatres, infectiologues, internistes, virologues, médecins généralistes, sage-femmes, infirmiers, puéricultrices, pharmaciens, psychologues.

Centres de Protection Maternelle et Infantile

Travailleurs sociaux

Objectifs de la recommandation

Les objectifs des recommandations sont de définir dans le contexte français actuel l'attitude optimale pour les PVVIH concernant les aspects suivants :

- soins préconceptionnels
- contraception
- place de l'aide médicale à la procréation
- choix des traitements de première ligne pendant et en vue d'une grossesse selon les différentes situations rencontrées.
- Parcours de soins pendant la grossesse
- Prise en charge obstétricale
- Prophylaxie néonatale et soins des nouveau-nés et nourrissons de mères VVIH
- Allaitement
- Proposer des fiches d'information pour les femmes PVVIH et ceux/celles qui les accompagnent

Questions

- Santé reproductive et désir d'enfant : quelles spécificités dans le contexte de l'infection VIH ?
- Quand dépister et comment prévenir l'infection par le VIH dans le contexte de la grossesse ?

- Quelle est la prise en charge thérapeutique pour la grossesse chez une femme vivant avec le VIH-1 ?
- Quelle est la prise en charge thérapeutique pour la grossesse chez une femme vivant avec le VIH-2 ?
- Quel est le parcours de soins d'une femme vivant avec le VIH pendant la grossesse ?
- Quelle est la prise en charge obstétricale d'une femme enceinte vivant avec le VIH ?
- Quelle est la prise en charge du nouveau-né et du nourrisson d'une mère vivant avec le VIH ?
- Comment accompagner les mères vivant avec le VIH pour choisir les modalités d'allaitement et prévenir le risque de transmission ?

Actualisation

Les recommandations proposées sont fondées sur les données les plus récentes sur les médicaments, issues d'une revue systématique de la littérature jusqu'au 12/08/2023, lesquelles peuvent donc différer des Résumés de Caractéristiques des Produits (RCP). Les recommandations devront être actualisée régulièrement.

1. Santé reproductive et désir d'enfant : quelles sont les spécificités dans le contexte de l'infection VIH ?

1.1. Quels sont les objectifs du traitement antirétroviral dans le contexte d'un désir d'enfant et d'une grossesse ?

La mise en route d'un traitement ARV le plus précocement possible, qui est largement validée hors grossesse pour le bénéfice de la PVVIH, permet dans le cadre de la grossesse une prévention optimale de la transmission mère-enfant (TME) du VIH, ce qui est validé par des essais randomisés internationaux (résumés dans[1]) et de grandes cohortes, particulièrement la cohorte périnatale française EPF [2]. Il s'agit d'une recommandation universelle. [1, 3-6]

Proposition de recommandations

Le traitement ARV permet de réaliser trois objectifs dans le contexte d'un désir d'enfant et d'une grossesse :

- Préserver la santé de la PVVIH. (Grade A)
- Supprimer le risque de transmission sexuelle dans le couple. (Grade A)
- Supprimer le risque de TME. (Grade A)

1.2. Comment accompagner les couples concernés par le VIH ayant un désir d'enfant ?

La question du désir d'enfant doit systématiquement être abordée de façon précoce dans le suivi d'une PVVIH. Cela lui indiquera qu'il n'y a pas de tabou, lui permettra d'anticiper la baisse de fertilité liée à l'avancée en âge et de limiter la prise de risques par manque de connaissances adaptées.

Dès lors que la personne ou le couple concerné par le VIH manifeste son désir d'enfant, des informations et des conseils adaptés à sa situation doivent lui être donnés au cours d'une ou plusieurs consultations préconceptionnelles. Les informations seront intégrées à un dialogue d'ensemble sur la santé sexuelle et la procréation et sur les problématiques particulières des couples séroconcordants ou sérodifférents. Ce dialogue permet d'encourager le partage de l'information concernant l'infection à VIH dans un couple avec un désir d'enfant. L'objectif est de préparer la grossesse en préservant la santé des futurs parents et de l'enfant.

Pour permettre une conception sans risque de transmission au sein d'un couple sérodifférent, le traitement ARV du partenaire infecté doit avoir été initié depuis au moins 6 mois et sa charge virale VIH doit être <50 copies/mL avant les tentatives de procréation, et la charge virale doit être maintenue <50 copies/mL pendant toute la durée des tentatives (cf chapitre « Dépistage et prévention de l'infection VIH », notion de « Treatment as Prevention ou TasP »).

Le projet de grossesse ne nécessite pas de surveillance particulière de la sérologie du conjoint non infecté si la charge virale de la femme est indétectable. En cas de charge virale non contrôlée, la femme doit être informée des risques de transmission virale à l'enfant, ainsi qu'à son partenaire s'il est

séronégatif. Les règles générales s'appliquent pour les indications de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) et la surveillance de la sérologie du conjoint.

1.2.1. Quelles sont les recommandations pour la conception ?

1.2.1.1. Désir d'enfant chez les femmes vivant avec le VIH

Les objectifs pratiques des soins préconceptionnels sont :

- Débuter un traitement ARV ou envisager une éventuelle adaptation du traitement, ainsi que tout autre traitement au long cours (cf 3.)
- En cas de co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou par le virus de l'hépatite C (VHC), prendre les mesures appropriées (vaccination du conjoint négatif pour le VHB, utilisation d'ARVs efficaces sur VIH et VHB, traitement curatif du VHC avant une grossesse) (cf 3.5.4 et 7.9)
- Aborder les modalités de la conception
- Préparer le suivi de la grossesse
- Comme pour tout projet de grossesse, prescrire de l'acide folique (0,4 mg/jour) à poursuivre jusqu'à 12 SA ; réaliser les vaccinations en l'absence d'immunité contre la rubéole, la varicelle ou le VHB ; et promouvoir l'abstinence (ou le traitement substitutif) du tabac, alcool et autres substance psychoactives
- Dans des situations d'échec thérapeutique ou de maladie surajoutée grave, évolutive, physique ou psychique, il faut parfois déconseiller la grossesse au cas par cas, exceptionnellement de manière définitive.

1.2.1.2. Désir d'enfant chez les hommes vivant avec le VIH

Si la femme n'est pas infectée par le VIH, les recommandations usuelles s'appliquent pour la prévention de la transmission par le traitement ARV (« treatment as prevention » ou TasP), à savoir une charge virale indétectable sous un traitement ARV initié depuis au moins 6 mois chez le partenaire pour supprimer le risque de transmission dans le couple. En cas de grossesse, les sérologies sont recommandées en début de grossesse, au 6^e mois et à l'accouchement selon les recommandations générales (cf. 2.1.).

Il faut informer les couples que les femmes sont exposées à une majoration du risque d'acquisition du VIH pendant la période de grossesse et d'allaitement [7] et proposer les moyens de prévention, TasP, PrEP ou préservatifs (cf. 2.2.).

1.2.1.3. Désir d'enfant chez les personnes transgenres vivant avec le VIH

Les personnes transgenres ayant un désir de grossesse requièrent des informations et approches adaptées à chaque situation. Une grossesse pouvant survenir chez une personne née biologiquement femme et ayant un utérus mais dont l'identité de genre est masculine (transgenre homme) ; les questions concernant les traitements ARV pendant la grossesse et le suivi médical rejoignent alors les recommandations concernant les femmes enceintes. Il est nécessaire d'offrir des soins préconceptionnels, pour la grossesse et pour l'accouchement, voire l'allaitement, appropriés. À noter que la testostérone est contre-indiquée du fait de ses effets tératogènes notamment chez le fœtus féminin.

1.2.2. Quelle est la prise en charge de l'infertilité et la place de l'assistance médicale à la procréation ?

1.2.2.1. Quelles sont les particularités concernant la fertilité et les indications d'explorations ?

La fertilité féminine diminue dès la trentaine et nettement à partir de 35 ans en raison de la baisse de la réserve ovarienne, d'où l'intérêt de ne pas trop différer la réalisation d'un projet d'enfant. L'insuffisance ovarienne tendrait à être plus précoce chez les PVVIH sans que cela soit clairement démontré [8]. Quant aux taux de succès en AMP, ils sont moins bons chez les PVVIH que chez des femmes de même âge séronégatives pour le VIH [9].

Un bilan de fertilité du couple est recommandé, comme dans la population générale, après un an de tentatives de procréation naturelle, dès 6 mois si la femme est âgée de plus de 35 ans. L'exploration est recommandée sans délai en cas d'antécédent d'infertilité, de pathologie pourvoyeuse d'infertilité (par exemple infection génitale haute, grossesse extra-utérine ou endométriose), pour éviter une perte de chance de succès lors d'une éventuelle AMP.

Les explorations de la fertilité concernent les deux partenaires :

- Pour l'homme, un examen clinique et un spermogramme avec spermoculture.
- Pour la femme, une évaluation de l'utérus et des trompes (hystérosalpingographie, échographie, éventuellement hystéroscopie et coelioscopie) ainsi que de la réserve ovarienne (dosages sanguins hormonaux et échographie pelvienne).

1.2.2.2. Assistance médicale à la procréation (AMP) : quelles sont les indications et conditions d'accès ?

Indications

Aujourd'hui, l'AMP a pour principale indication de traiter une infertilité, que l'homme, la femme ou les deux aient une infection VIH et/ou une hépatite B ou C. Selon la cause d'infertilité et l'âge de la femme, des traitements médicaux ou chirurgicaux hors-AMP peuvent être envisagés.

L'AMP était historiquement un moyen de prévention du risque de transmission du VIH dans un couple sérodifférent [10], qui a été supplantée par la conception naturelle en situation de contrôle virologique sous ARV (TasP).

Les différents types d'AMP sont l'insémination artificielle intra-utérine, la fécondation in vitro (classique ou par micro-injection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI = Intra-Cytoplasmic Sperm Injection). Un embryon obtenu est transféré frais ou après congélation-décongélation. Dans les cas extrêmes d'absence de spermatozoïde dans l'éjaculat, l'ICSI avec des spermatozoïdes prélevés chirurgicalement est réalisée par certaines équipes spécialisées.

Les recommandations internationales s'accordent sur le fait qu'il n'est pas justifié d'exercer une discrimination envers les PPVIH [3] [11].

Les conditions générales d'accès à l'AMP sont les mêmes que hors contexte viral

Pour les couples, les deux membres doivent être vivants et en âge de procréer. Les limites d'âge sont fixées au 43^e anniversaire chez la femme pour un prélèvement d'ovocytes, et jusqu'au 60^e anniversaire pour un recueil de spermatozoïdes chez l'homme. L'aide médicale d'État ne couvre pas l'AMP.

Depuis la loi de bioéthique de 2021, l'AMP est ouverte à des indications non-médicales, notamment pour les couples de femmes et femmes seules.

L'infection par le VIH ne doit pas être source de discrimination dans la prise en charge en AMP.

Le nouveau guide de bonnes pratiques en AMP permet sa réalisation dans tout centre ayant mis en place des procédures pour le risque viral, en supprimant la notion d'un laboratoire spécifique.

Les actes de virologie et d'AMP sont pris en charge à 100% par l'Assurance-maladie (demande spécifique distincte de celle de l'ALD pour l'infection par le VIH).

Concernant spécifiquement le contexte VIH, les grandes règles sont les suivantes :

- L'équipe pluridisciplinaire comporte les spécialistes de l'AMP : virologue (microbiologiste), psychologue ou psychiatre, médecin spécialiste du VIH et spécialiste des hépatites B et C en cas de co-infection. Le médecin qui assure le suivi de l'infection à VIH et le médecin traitant lorsque c'est jugé nécessaire sont associés aux décisions sur la prise en charge en AMP.
- Conformément aux recommandations générales, les PVVIH doivent recevoir un traitement ARV efficace et un suivi régulier.
- Le contrôle de l'infection VIH est évalué sur la charge virale plasmatique, qui doit être indétectable (<50 copies/mL) sur deux bilans successifs, autant que possible espacés de 3 mois et réalisés dans les 6 mois précédant l'AMP, et le nombre de CD4 (qui doit être supérieur à 200/μL sauf exception médicalement justifiée).
- Ensuite, la valeur de la charge virale est vérifiée au moins tous les 3 mois pendant toute la durée de la prise en charge.
- Lorsque la charge virale n'est pas strictement indétectable, mais paraît stable et contrôlée, la réponse à une demande d'AMP doit faire l'objet d'une décision par l'équipe pluridisciplinaire au cas par cas.
- Pour les femmes VVIH, une prise en charge pré-conceptionnelle adaptée est organisée (cf. 1.2.1.)
- En cas de pathologie grave concomitante, l'AMP est discutée en tenant compte des perspectives de guérison ou de stabilisation.
- Pour les hommes VVIH, une analyse virologique du sperme doit être réalisée. S'il s'agit d'une infection par le VIH-2, la recherche d'ARN viral est faite dans un laboratoire ayant l'expertise de la technique de mesure de la charge virale VIH-2.
- Pour la personne séronégative du couple, une sérologie VIH est effectuée au plus tôt dans les quinze jours qui précèdent la tentative d'AMP.
- Lorsque l'homme est PVVIH et la femme est séronégative, il est recommandé de contrôler sa sérologie VIH un mois et trois mois après la tentative d'AMP.

État des pratiques

En 2020 (données de l'Agence de Bio-Médecine), 222 tentatives d'AMP ont été réalisées pour les PVVIH (toutes techniques confondues), la majorité de ces tentatives ont été réalisées chez les couples où la femme était infectée par le VIH (tableau ci-dessous). Ces tentatives ont permis la naissance de 26 enfants.

	Homme VIH+	Femme VIH+	Homme et femme VIH+	Total
Tentatives*	73	120	29	222
Grossesses évolutives	12	11	3	26
Accouchements	11	9	3	23
Enfants nés vivants	13	10	3	26

*Tentatives : inséminations, ponctions ou décongélations d'embryons

Par ailleurs, selon les données de la cohorte EPF, environ 4% des femmes enceintes VVIH ont eu recours à un traitement d'infertilité (AMP ou traitement médical ou chirurgical autre que l'AMP) pour obtenir leur grossesse.

Les difficultés sont celles habituellement rencontrées en AMP, notamment les délais d'attente. Les risques de la stimulation ovarienne sont les mêmes qu'hors VIH. Comme pour les autres couples infertiles, l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme. Les protocoles sont contraignants pour la femme. Seulement la moitié des couples pris en charge dans un centre d'AMP et concernés par le VIH aura finalement un enfant.

Don de gamètes

Le recours à des gamètes de donneur et/ou donneuse (indemne de toute infection à VIH, VHB, VHC) est une alternative pour les couples dont l'un des membres présente une infertilité non traitable. Ces couples doivent pouvoir être pris en charge comme les autres couples infertiles sans discrimination. Les dons d'ovocytes sont encore insuffisants en France, conduisant certains couples à une prise en charge à l'étranger.

Préservation de fertilité

Le but est de permettre la possibilité d'une conception en cas d'infertilité ultérieure. Elle concerne la conservation de gamètes, spermatozoïdes ou ovocytes, par congélation de gamètes ou de tissus germinaux. La préservation de fertilité doit obligatoirement être proposée, sauf contre-indication médicale, pour toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, ce qui concerne en premier lieu des pathologies malignes, mais aussi des affections non cancéreuses notamment l'endométriose, la vasectomie, et la chirurgie à risque éjaculatoire.

La nouvelle loi de bioéthique ouvre la possibilité de l'autoconservation de gamètes sans indication médicale, notamment pour des femmes qui souhaitent différer leur projet parental. Cette éventualité peut donc concerner des femmes vivant avec le VIH.

Il s'agit d'un acte d'AMP, donc soumis aux mêmes recommandations et critères (art. L 2141-12 CSP, article 2).

La préservation de fertilité pour motif non médical est prise en charge à 100% par la sécurité sociale, mais pas les frais de conservation.

Demandes d'adoption

L'adoption d'un enfant peut être envisagée lorsque les recours en AMP sont épuisés, ou bien par choix. L'agrément d'adoption ne doit pas être refusé au seul motif d'une infection par le VIH. Il n'y a d'ailleurs pas d'obligation à révéler son statut VIH lors d'une demande d'agrément et il n'est en aucun cas mentionné sur le certificat médical d'aptitude.

1.2.2.3. Quelle est la place en 2023 d'autres mesures visant à diminuer le risque de transmission du VIH dans le couple en cas de projet de grossesse ?

La principale recommandation est de maintenir un succès virologique par un traitement ARV pour empêcher tout risque de transmission du VIH dans le couple et de la mère à l'enfant.

Dans les couples séro-différents avec une charge virale plasmatique indétectable chez le/la partenaire VVIH sous traitement ARV depuis au moins 6 mois (TasP), aucune autre mesure n'apporte un bénéfice additionnel démontré, qu'il s'agisse de l'AMP, de la mesure de la charge virale dans le sperme, de la PrEP ou des rapports sexuels ciblés.

Le traitement d'éventuelles infections ou lésions génitales est recommandé.

L'AMP après « lavage de sperme » a été utilisée pour la prévention de la transmission homme-femme avec succès avant l'avènement du TasP. Actuellement, cette approche n'est plus recommandée uniquement dans un but préventif. La présence du VIH dans le sperme est peu fréquente chez des hommes ayant une charge virale sanguine indétectable au long cours (3 à 5% des patients) [12, 13, 14] [15] [16]. La possibilité d'une excrétion virale résiduelle et/ou de cellules infectées dans le sperme ne compromet pas l'efficacité du traitement ARV pour prévenir la transmission du VIH, attestée par les données épidémiologiques.

La PrEP, conformément aux recommandations générales de son AMM n'est pas indiquée si la charge virale plasmatique du partenaire vivant avec le VIH est <50 copies/mL

En l'absence de contrôle de la charge virale du ou de la partenaire vivant avec VIH, le groupe d'experts recommande la mise sous PrEP du partenaire non-infecté. Compte-tenu des données de bonne sécurité accumulées et conformément à son AMM, la PrEP peut être utilisée au cours de la grossesse (cf 2.2.)

Lorsque c'est la femme qui vit avec le VIH, avec une charge virale non-contrôlée, les auto-inséminations ciblées sur la période d'ovulation sont une option. Cependant, cela laisse entière la question du risque de TME. L'alternative à discuter avec le couple est de différer la procréation naturelle en utilisant les préservatifs.

Proposition de recommandations

La question du désir d'enfant fait partie intégrante de la santé sexuelle et reproductive et doit être abordée avec toute femme et homme vivant avec le VIH.

- Proposer une prise en charge pré-conceptionnelle aux PVVIH qui ont un projet de procréation afin de les informer sur les différentes modalités de conception et leurs risques respectifs, en fonction de leurs conditions de fertilité et de leur histoire de l'infection VIH. (AE)
- Encourager le partage de l'information concernant l'infection à VIH dans un couple avec un désir d'enfant. (AE)
- Atteindre le contrôle virologique (ARN VIH plasmatique <50 copies/mL) avant la grossesse. (Grade A)
- Choisir un traitement ARV approprié chez la PVVIH en pré-conceptionnel (schémas recommandés et cas particuliers détaillés dans la question 3). (Grade B)
- Prescrire une supplémentation en acide folique pré-conceptionnelle chez la femme, comme en population générale. (Grade A)
- Une conception naturelle est possible en cas d'ARN VIH plasmatique <50 copies/mL chez la PVVIH, sous traitement ARV depuis au moins 6 mois. (Grade A)

En cas de non-contrôle virologique :

- L'éducation thérapeutique (ETP) et l'adaptation du traitement ARV sont prioritaires. (Grade B)
- Une prophylaxie pré-exposition (PrEP) est recommandée chez le ou la partenaire séronégatif(ve) pour prévenir la transmission du VIH et permettre, si le projet de grossesse ne peut être différé jusqu'au contrôle virologique, une conception naturelle par rapports sexuels non protégés. (Grade A)
- Chez une FVVIH en non-contrôle virologique avec un partenaire séronégatif ne prenant pas de PrEP, des rapports sexuels protégés par préservatifs sont recommandés pour prévenir la transmission du VIH au partenaire (Grade A), et pour la conception, si le projet de grossesse ne peut être différé jusqu'au contrôle virologique, la pratique d'auto-inséminations vaginales est recommandée et doit être enseignée à la FVVIH. (AE)
- Chez un homme vivant avec le VIH (HVVIH) en non-contrôle virologique avec une partenaire séronégative ne prenant pas de PrEP, le lavage de sperme peut être envisagé dans le cadre d'un centre spécialisé. (AE)

Proposition de recommandations

- Permettre l'accès des PVVIH à l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour traiter une éventuelle infertilité, comme en population générale. Dans cette indication, il est recommandé que l'AMP soit réalisée dans un contexte de contrôle virologique de l'infection chez la PVVIH. (Grade B)
- Proposer une évaluation du pronostic de fertilité après 6 mois de tentatives à partir de 35 ans. (Grade C)
- Permettre l'accès des PVVIH à la préservation de gamètes, comme en population générale. (AE) ; dans ces cas le contrôle virologique préalable est recommandé, mais ne doit pas être opposé en cas d'urgence (contexte oncologique par exemple). (AE)

1.3. Quelles sont les modalités de contraception chez les PVVIH ?

En France, dans la population générale 33,5% des grossesses sont non prévues et 27,4% non désirées par les femmes (étude Fecond : [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(14\)02070-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)02070-6/fulltext)). L'étude Vespa2 avait montré que les besoins contraceptifs des femmes VVIH sont insuffisamment couverts [17]. Chaque femme doit pouvoir choisir le moyen le plus adapté en fonction de l'efficacité, des risques ou contre-indications, de l'acceptabilité et du prix, ce qui évolue au cours de son suivi et de sa vie affective et sexuelle.

Aucun moyen de contraception n'a d'effet délétère sur l'évolution de l'infection à VIH [18].

Aucun moyen contraceptif n'est contre-indiqué du fait de l'infection à VIH, en respectant toutefois leurs contre-indications usuelles.

Aucun moyen contraceptif n'a de supériorité pour toutes les personnes, y compris en contexte VIH [1, 19]. Les contraceptifs réversibles à longue durée d'action, particulièrement les dispositifs intra-utérins et les implants progestatifs, ont l'intérêt majeur d'éviter les échecs liés à des oublis de prise [20]. L'utilisation du DIU chez les FVVIH n'augmente pas le risque d'infection génitale haute par rapport aux autres femmes et a été validée par des essais randomisés [21]. Le DIU au levonorgestrel (LNG-DIU) entraîne une diminution de la durée et du volume des règles, avec 20% des d'aménorrhée et avait une

efficacité supérieure au DIU au cuivre dans un essai randomisé en Afrique du Sud chez les FVVIH [22]. Les progestatifs injectables, qui nécessitent une administration intramusculaire tous les 3 mois, sont une alternative possible mais ils sont peu utilisés en France notamment pour des raisons de tolérance.

Les contraceptifs hormonaux ont des interactions avec certains ARV dont il faut tenir compte pour le choix car elles pourraient dans certains cas diminuer l'efficacité des contraceptifs. Le métabolisme complexe des œstrogènes et progestatifs rend la prévision des interactions avec les ARV inducteurs et ou inhibiteurs enzymatiques parfois difficile.

La majorité des ARV ne posent aucun problème d'interaction avec les contraceptions hormonales : les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI) à, la rilpivirine (RPV) et la doravirine (DOR) pour les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), tous les inhibiteurs de l'intégrase (INI) sauf l'elvitegravir (EVG) du fait du boost par le cobicistat, ainsi que les inhibiteurs d'entrée, à savoir maraviroc, enfuvirtide, et l'ibalizumab. Ainsi, la PrEP par ténofovir/emtricitabine (TDF/FTC) n'a pas d'impact sur les hormones contraceptives.

Le lenacapavir entraîne une augmentation des concentrations de toutes les hormones contraceptives, dont les conséquences potentielles n'ont pas été étudiées. Une diminution de certaines hormones contraceptives est décrite du fait d'interactions avec les inhibiteurs de protéase (IP) boostés, l'efavirenz (EFV), l'elvitegravir/cobicistat (EVG/c), ou le fostemsavir (FTR). La névirapine (NVP) entraîne une diminution des concentrations d'hormones contraceptives, mais contrairement aux autres ARV concernés, il existe des données cliniques suggérant l'absence de retentissement sur l'efficacité des contraceptifs. En pratique, le seul ARV pour lequel une diminution d'efficacité de la contraception hormonale est documentée est l'EFV [18].

Il n'a pas été rapporté d'impact de la contraception hormonale sur l'efficacité d'un traitement ARV. L'utilisation de contraceptifs oraux était associée à une concentration maximale de cabotégavir à longue durée d'action (CAB-LP) plus faible, probablement pas cliniquement significative car aucun autre paramètre pharmacocinétique n'était modifié. Aucun autre type de contraceptif hormonal (injectable, implants et autres) n'a été associé à des différences significatives des paramètres pharmacocinétiques du CAB-LP.

Les conséquences en termes de tolérance ne concernent potentiellement que les interactions qui augmentent les concentrations des hormones ; elles sont mal connues.

Le site d'interactions de l'Université de Liverpool actualise régulièrement les interactions médicamenteuses avec les ARV et est facilement consultable en ligne (www.hiv-druginteractions.org/prescribing_resources/hiv-ts-contraceptives).

1.3.1. Quelles sont les particularités concernant la contraception d'urgence ?

L'efficacité de la contraception d'urgence par lévonorgestrel (Norlevo® ou générique) est diminuée en cas de prise simultanée d'EFV, de NVP ou d'ETR, qui sont des inducteurs enzymatiques. Il est alors recommandé de doubler la dose de levonorgestrel en donnant deux comprimés à 1,5 mg. L'efficacité de l'ulipristal (Ellaone®) est également diminuée en cas de prise de médicaments inducteurs enzymatiques, sans qu'il n'y ait eu de recommandation sur une augmentation de posologie. Le dispositif intra-utérin (DIU), est la méthode la plus efficace de contraception d'urgence, jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel.

Proposition de recommandations

- Aucun moyen contraceptif n'est contre-indiqué en raison de l'infection par le VIH. Il convient de respecter les contre-indications usuelles, notamment pour les oestro-progestatifs. (Grade B)
- Les contraceptifs réversibles à longue durée d'action (dispositif intra-utérin au cuivre ou hormonal, implant progestatif) ont l'intérêt majeur d'éviter les échecs liés à des oublis de prise. (Grade A)
- Des interactions existent entre contraceptifs hormonaux et certains ARV, inhibiteurs de protéase boostés, EFV, ETV, NVP, EVG/c et le FTR (consulter le site : www.hiv-druginteractions.org/prescribing_resources/hiv-ts-contraceptives). Toutefois, une diminution réelle de l'efficacité contraceptive n'a été clairement documenté que pour l'EFV (Grade C). Il n'y a pas d'impact sur l'efficacité de la contraception avec les ARV suivants : tous les INTI, DOR, RPV, bictégravir (BIC), cabotégravir (CAB), dolutégravir (DTG), raltégravir (RAL), lénacapavir, maraviroc, enfuvirtide, et ibalizumab.
- En pratique, l'association d'une contraception hormonale avec l'EFV est déconseillée, et dans une moindre mesure avec NVP ou ETV. De même, une majoration des doses de contraception d'urgence est nécessaire en cas de traitement par EFV. (Grade C)

1.3.2. Y a-t-il des particularités concernant les interruptions volontaires de grossesse (IVG) en contexte de VIH ?

L'apparition des traitements ARV actifs a permis de réduire les IVG liées directement à l'infection par le VIH. Cependant la sous-utilisation de contraceptifs efficaces, les échecs contraceptifs et les rapports sans préservatifs conduisent encore à des grossesses non prévues. On sait peu de chose sur la pratique de l'IVG chez les femmes vivant avec le VIH (FVVIH). Une petite étude de cohorte n'a pas montré d'augmentation de la morbidité infectieuse après la pratique d'une IVG chirurgicale. La pratique de l'IVG médicamenteuse a été peu étudiée, mais il n'y a pas d'argument suggérant une moindre efficacité en cas de traitement ARV [23].

Concernant la mifepristone, il faut rappeler qu'elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale sévère. En cas de diminution du taux plasmatique de mifepristone liée à une induction du cytochrome P450 par certains ARV, il est peu probable que l'efficacité soit diminuée étant donné la grande marge thérapeutique.

Il n'y a pas d'antibioprophylaxie systématique et il est possible de poser un DIU au décours d'une aspiration chirurgicale.

2. Quand dépister le VIH dans le contexte de la grossesse ?

Le dépistage du VIH chez les deux membres du couple doit être encouragé à toute consultation ayant trait à la procréation : grossesse, consultation préconceptionnelle, infertilité, contraception, interruption volontaire de grossesse (IVG). Ce dépistage large s'inscrit dans la démarche globale des recommandations (cf chapitre « Dépistage et prévention de l'infection VIH»). Le dépistage des autres infections sexuellement transmissibles (IST) doit être encouragé de la même manière, notamment le VHB, et également le VHC. La proposition d'un dépistage de l'infection VIH à toute femme enceinte est une obligation légale ; ce dépistage doit s'accompagner d'une information sur le VIH et ne peut être réalisé qu'en l'absence d'opposition de sa part.

Ce test de dépistage doit si nécessaire être renouvelé en cours de grossesse en cas d'exposition. En cas de primo-infection pendant la grossesse ou l'allaitement, le risque de transmission mère-enfant est élevé.

2.1. Quand dépister l'infection VIH dans le contexte d'un projet de grossesse ou au cours de la grossesse ?

2.1.1. En préconceptionnel

La sérologie VIH est recommandée par la HAS [24] comme dans d'autres pays [1], chez les deux membres du couple.

2.1.2. Chez la femme enceinte

Le dépistage sérologique de l'infection par le VIH conditionne l'accès de la femme à la prévention de la TME. Il doit être systématiquement proposé à l'occasion du premier examen prénatal (loi no 93-121, article 48, du 27 juillet 1993). La femme enceinte peut refuser le test, ce qui se produit exceptionnellement. Dans ces cas, le dialogue doit permettre de comprendre les motifs de réticence et d'exposer le bénéfice du dépistage pour la future mère et l'enfant. Si cette dernière maintient son refus, la proposition sera renouvelée plus tard pendant la grossesse et à l'accouchement.

Afin de détecter les séroconversions en cours de la grossesse, il est recommandé, conformément à l'avis du CNS, de la HAS et du plan 2010-2014, de proposer un nouveau test au 6^e mois, voire à l'accouchement (ainsi que pour l'Antigène HBs du VHB) aux femmes exposées à un risque accru : partenaires multiples, partenaire exposé à un risque accru (originaire d'un pays de forte endémie, à partenaires multiples, ayant des rapports sexuels avec des hommes, ayant séjourné en prison). En cas de partenaire VVIH, même si le contrôle virologique est documenté il est conseillé de contrôler la sérologie maternelle au 3^e trimestre de grossesse.

Cette recommandation, qui rejoint celle de la majorité des autres pays [1, 25] est trop peu suivie en pratique et doit être mieux diffusée.

Il convient de rappeler également l'indication d'une PrEP chez les femmes séronégatives exposées à un risque accru d'acquisition du VIH (cf 2.2.).

2.1.3. Chez le futur père et partenaire

Le dépistage du VIH doit être proposé à tous les futurs pères et partenaires, avant la grossesse et/ou au cours de l'examen du 4^{ème} mois[26]. Cela concerne donc les partenaires de FVVIH, mais aussi ceux dont les femmes ont un dépistage négatif, car dans le cas où il aurait une infection VIH méconnue, une primo-infection maternelle peut survenir pendant la grossesse ou l'allaitement, entraînant un risque élevé de transmission du virus à l'enfant [1, 3]. En effet, parmi les enfants nés en France infectés par le VIH, la principale cause est la survenue d'une infection par le VIH chez la mère en cours de grossesse (ou d'allaitement) alors qu'elle était séronégative en début de grossesse [27].

Comme pour le test de contrôle chez les femmes enceintes exposées, cette recommandation est trop peu suivie en pratique. Une expérience pilote menée à l'hôpital de Montreuil (cf. communication à la SFLS 2022) a montré une bonne acceptabilité de la proposition de dépistage systématique aux futurs pères.

2.1.4. Lors de l'accouchement

Chez une femme qui n'a pas bénéficié d'un test en cours de grossesse ou ayant un dépistage négatif pendant la grossesse mais présentant un facteur de risque accru (cf. ci-dessus), le dépistage du VIH à l'accouchement, au moyen d'un test en urgence ou TROD permet de réduire le risque de transmission périnatale (résumé de la littérature dans [28]). Le diagnostic à l'accouchement permet également d'éviter la transmission postnatale par l'allaitement. Le niveau de preuve du dépistage à l'accouchement en cas de facteur de risque est classé A-2 dans les recommandations américaines [24] et fait partie des recommandations générales sur le dépistage VIH en France [1].

Proposition de recommandations

La proposition d'un dépistage de l'infection VIH à toute femme enceinte est une obligation légale ; ce dépistage doit s'accompagner d'une information sur le VIH et ne peut être réalisé qu'en l'absence d'opposition de sa part.

Ce test de dépistage doit si nécessaire être renouvelé en cours de grossesse en cas d'exposition. En cas de primo-infection pendant la grossesse ou l'allaitement, le risque de transmission mère-enfant est élevé.

- Prescrire le dépistage VIH pour les deux partenaires avant la grossesse, en pré-conceptionnel. (Grade A)
- Prescrire le dépistage VIH en début de grossesse et sinon, le plus tôt possible. (Grade A)
- Prescrire le dépistage VIH aux futurs pères (ou partenaires sexuels) à l'occasion de la grossesse si non réalisé en préconceptionnel, indépendamment de la sérologie VIH de la femme. (Grade B)
- Proposer un contrôle de la sérologie VIH (ainsi que l'Ag HBs au 6^e mois en l'absence d'anticorps anti-HBs) ou au 3^e trimestre aux femmes séronégatives au précédent test qui sont exposées à un risque de transmission (partenaire PVVIH dont la charge virale n'est pas indétectable ou est inconnue, multi-partenariat), à discuter en cas de partenaire de statut sérologique inconnu. (AE)
- Proposer, à l'arrivée en travail, un test de dépistage VIH en urgence à toute femme dont le statut VIH n'est pas connu (de même que chez une femme exposée à un risque particulier en cours de grossesse depuis le dernier contrôle sérologique). En cas de dépistage rapide positif, il doit être annoncé immédiatement par l'obstétricien à la femme. (Grade B)
- Proposer un test de dépistage VIH chez les femmes consultant pour une IVG. (Grade B)

2.2. Quelle est la place de la PrEP et du TPE chez une femme enceinte séronégative ?

Les modalités de prévention sont les mêmes que dans la population générale, avec la particularité que les femmes enceintes sont suivies régulièrement par des médecins ou sages femmes. C'est une opportunité d'accès à la prévention, mais contrairement aux motifs de consultation en centre gratuit d'information, de dépistage, et de diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les IST (CeGIDD) ou autres consultations de santé sexuelle, la prévention du VIH et IST n'est pas au centre de la consultation, risquant ainsi d'être négligée. Comme pour le re-dépistage pendant la grossesse, il est souvent difficile de déterminer qui sont les femmes à haut risque d'acquisition du VIH.

Plus spécifiquement, la PrEP est recommandée par l'OMS [29] depuis plusieurs années, y compris pendant la grossesse chez les femmes séronégatives à haut risque d'acquisition du VIH. Bien qu'un essai randomisé dans une population générale en Afrique du Sud n'ait pas permis de conclure [30], des données colligées suggèrent une efficacité comparable à celle de la population générale [1]. Ces données concernent TDF/FTC, dont la tolérance fœtale a été étudiée par ailleurs et démontrée lors du traitement ARV des FVVIH (cf. traitements ARV et grossesse).

Proposition de recommandations

La PrEP et le TPE peuvent être utilisés pour la prévention de la survenue d'une infection VIH chez une femme enceinte ou allaitante séronégative, en l'absence de traitement ARV efficace des partenaires sexuels VVIH, ou en cas d'exposition perçue comme à risque avec des partenaires de statut VIH inconnu.

- Dans les situations à haut risque d'acquisition du VIH, il est recommandé de prescrire une PrEP par TDF/FTC en schéma continu pendant la grossesse et l'allaitement éventuel (cf chapitre « Traitement préventif pré-exposition de l'infection VIH »). (Grade B)
- En cas d'accident d'exposition à un risque viral (selon l'évaluation des risques détaillée dans le chapitre « Traitement préventif post-exposition au VIH »), il est recommandé de prescrire un TPE pendant la grossesse. Dans ce cas, les principaux schémas recommandés sont TDF/FTC + DTG ou TDF/FTC + RAL. (Grade B) Le schéma TDF/3TC/DOR n'est pas recommandé en l'absence de données concernant la DOR dans le contexte de la grossesse.

3. Quelle est la conduite à tenir thérapeutique pour la grossesse chez une femme vivant avec le VIH-1 ?

Le traitement ARV doit respecter les règles usuelles d'efficacité et de tolérance, tout en tenant compte des spécificités de la grossesse (cf. Tableaux et synthèse de la littérature). On privilégiera autant que possible les médicaments pour lesquels il existe des données solides pendant la grossesse, sans transposer automatiquement l'évolution des pratiques de prescription hors grossesse. Les ARV qui ne sont plus prescrits actuellement ainsi que les molécules sans AMM ne sont pas mentionnées afin de ne pas alourdir la lecture.

En règle générale, le choix du traitement ARV dans le cadre de la grossesse doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), tout particulièrement dans les situations atypiques ou lorsque le choix envisagé diffère des recommandations. La patiente doit toujours être impliquée dans les décisions et recevoir une information claire et individualisée sur les bénéfices attendus du traitement, son efficacité préventive, mais aussi sur les incertitudes concernant les effets indésirables pour le fœtus et l'enfant. Il est conseillé de consulter avant de débiter une grossesse pour optimiser le traitement.

Les prescripteurs doivent informer les FVVIH enceintes ou en désir de grossesse qu'un pictogramme, mentionnant « médicament + grossesse = danger » figure sur le conditionnement de nombreux médicaments ARV. Cela ne doit surtout pas les conduire à interrompre ou ne pas débiter leur traitement, dans la mesure où la prescription est faite selon les recommandations des experts, en tenant compte des risques et des bénéfices.

Nous résumons ci-dessous les options thérapeutiques à privilégier selon les situations cliniques.

Proposition de recommandations

Le choix doit être anticipé autant que possible avant la grossesse (AE), permettant :

- d'éviter toute exposition à une molécule non recommandée pendant et après la conception.
- d'évaluer le changement en termes de tolérance et d'efficacité avant la grossesse.

Dans tous les cas les soins pré-conceptionnels doivent comporter la prescription d'une supplémentation en acide folique (Grade A) ainsi que les autres mesures de prévention habituelles recommandées en vue d'une grossesse (cf 1. Santé reproductive et désir d'enfant).

3.1. Quels sont les risques potentiels d'une exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse ?

Les données de toxicité sont présentées d'abord de manière regroupée par issue étudiée, du fait de la difficulté de séparer l'effet de chaque molécule (chapitre 3.1), puis par ARV pour le choix du traitement optimal (chapitre 3.2).

Par ailleurs, les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir sont systématiquement exclues des essais thérapeutiques, ce qui fait reposer les études de tolérance principalement sur des expositions involontaires. Cette situation est désormais largement contestée, car hypocrite et manquant de rigueur.

3.1.1. Impact des ARV sur la grossesse

Les données sont issues davantage d'études de cohorte et de registres que d'essais thérapeutiques. Outre les nombreux facteurs confondants, il s'agit généralement d'expositions à plusieurs médicaments simultanément (traitements ARV combinés), voire successivement, rendant difficile d'attribuer à une seule molécule d'éventuels effets indésirables sur la femme enceinte, l'issue de grossesse, le fœtus, et/ou l'enfant (exposé non-infecté) à plus long terme.

La grossesse chez une FVVIH est à risque. En particulier, le taux d'accouchement prématuré est d'environ 14 % dans l'EPF [31], stable depuis une dizaine d'années, ce qui représente le double du taux dans la population générale en France (rapport ENP 2021). Il s'agit principalement de prématurité modérée, sans risque vital pour l'enfant, et sans augmentation de transmission du VIH. En France, il n'a pas été trouvé de risque accru de mort fœtale ni de retard de croissance intra-utérin chez les enfants exposés aux ARV [32], contrairement à ce qui a été rapporté dans des cohortes dans certains pays [33].

De très nombreuses études de cohorte ont mis en évidence des risques de prématurité et de petit poids pour l'âge gestationnel associés aux traitements ARV, même après ajustement sur les autres facteurs connus[34]. Deux essais randomisés démontrent pour l'un un risque accru en cas de multithérapie par rapport à une monothérapie [35] et pour l'autre un risque accru en cas de multithérapie incluant un IP par rapport à une trithérapie d'INTI [36]. Les effets étaient observés notamment sous IP, particulièrement le lopinavir/r (LPV/r), mais aussi les INNTI NVP ou EFV. Dans une méta-analyse récente portant sur 45427 grossesses [37] il n'y avait pas de différence entre les grossesses exposées aux IP vs les INNTI pour la plupart des issues de grossesse étudiées. L'effet des ARV est intriqué entre les INTI et les autres composants. L'essai PROMISE rapportait par ailleurs un surrisque de prématurité sévère (<34 SA) chez les femmes traitées par TDF par rapport à celles traitées par zidovudine, (ZDV) mais ce résultat n'était pas retrouvé dans d'autres études [38, 39].

Les récentes revues de littérature [40, 41] retiennent essentiellement la prématurité comme associée aux traitements ARV, avec comme principal facteur de risque le début de traitement avant la grossesse.

Cette augmentation du risque de prématurité est probablement multifactorielle. L'infection à VIH joue un rôle, notamment en cas de déficit immunitaire, associé à un état inflammatoire chronique. D'autres co-facteurs peuvent jouer : précarité, stigmatisation, problèmes d'ordre psycho-sociaux. Des explications physiopathologiques sur l'effet des ARV concernent principalement les modifications hormonales, diminution de la progestérone et augmentation des œstrogènes, qui interviennent dans la survenue de l'accouchement [42] [40].

3.1.2. Tolérance maternelle des ARV

Les effets indésirables chez la femme enceinte traitée sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Toutefois, on constate dans l'EPF une incidence élevée d'élévation des transaminases chez des patientes traitées majoritairement par IP [43], qui atteint 16,7 % (959/5748 grossesses), l'incidence des cytolyses sévères (grade 3-4) étant de 2% (112/ 5748).

Les données concernant l'abacavir (ABC) ne suggèrent pas de majoration du risque d'hypersensibilité pendant la grossesse (après exclusion des femmes porteuses de l'allèle HLA-B* 5701). Il existe très peu de données sur le ténofovir alafénamide (TAF), les seules disponibles sont rassurantes quant aux issues de grossesse [44].

Concernant les INNTI, les seules données disponibles portent sur la NVP et l'EFV ; il n'existe que très peu de données sur la tolérance de la RPV, celles disponibles ne montrent pas de signal péjoratif sur

les issues de grossesse [45-49], et il n'existe aucune donnée pour l'ETR ni la DOR chez la femme enceinte. Une équipe a rapporté une augmentation des issues de grossesse défavorables (mort fœtale in utero, prématurité et petit poids de naissance) en cas de multithérapie contenant de la NVP par rapport aux multithérapies contenant de l'EFV [50]. Pour l'EFV, il n'existe pas de données indiquant que la grossesse augmente ou non le risque d'effets indésirables, notamment psychiatriques.

La grossesse est un facteur de risque de diabète, lequel pourrait être accentué par les IP de 1^{re} génération qui ne sont désormais plus utilisés. Cependant la plupart des études de cohorte ne montrent pas d'augmentation du taux de diabète gestationnel chez les FVVIH prenant des IP.

Le risque d'HTA gravidique semble être majoré chez les femmes traitées par ARV par rapport à celles non traitées, selon une méta-analyse de 28 études [51]. Cette association serait liée à l'exposition aux IP, mais aussi au DTG, en lien avec la prise de poids [52]. L'association entre ARV et HTA/prééclampsie reste peu claire [53].

3.1.3. Toxicités fœtales des ARV

Les risques pour le fœtus exposé in utero à des ARV concernent plusieurs aspects, la tératogénicité, la foetotoxicité et le risque à plus long terme chez l'enfant. Les données sont issues d'études sur des modèles cellulaires, chez l'animal, de cohortes et de registres. Les données expérimentales étudient l'exposition à une seule molécule alors que les données cliniques concernent des multithérapies.

3.1.3.1. Passage transplacentaire

Le passage transplacentaire diffère selon les molécules. L'enfuvirtide est le seul ARV qui ne traverse pas la barrière placentaire. Les INTI et INNTI traversent bien le placenta et se concentrent dans le liquide amniotique [54]. Les IP ont dans l'ensemble un passage transplacentaire assez faible dans les conditions physiologiques, atteignant dans le sang fœtal 15 à 20% des concentrations maternelles pour les IP potentialisés par le ritonavir (LPV/r, atazanavir (ATV/r), darunavir (DRV/r)), avec des variations interindividuelles importantes. Les INI (RAL, EVG, DTG) semblent bien traverser le placenta [55, 56], les plus récents (BIC et CAB) semblent avoir un transfert placentaire plus limité [57].

3.1.3.2. Tératogénicité

Le risque de malformations doit continuer à être évalué car les femmes enceintes vivant avec le VIH sont plus de 75% à recevoir un traitement au moment de la conception en France. Il n'y a pas actuellement de signal fort et robuste en faveur d'une association entre une molécule ARV et un risque accru de malformation congénitale. Des données de la cohorte EPF montrent une incidence augmentée de cardiopathies congénitales à type de communications interventriculaires associées à l'exposition à la ZDV [58]. Malgré des tests de tératogénicité positifs chez l'animal pour l'EFV, le TDF et l'ABC, les études de cohorte et registres ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif. Dans une seule étude de cohorte, l'utilisation de l'ATV au 1^{er} trimestre était associée à une augmentation de malformations cutanées et musculo-squelettiques [59] ; cette association n'a jamais été retrouvée dans des études animales ni d'autres études de cohorte à ce jour. Dans l'EPF, l'EFV était associée à une incidence augmentée du taux de malformations du système nerveux central en cas d'exposition au 1^{er} trimestre [60], mais la plupart des autres cohortes, et une méta-analyse n'ont pas retrouvé de surrisque malformatif [61, 62].

Concernant le DTG, une augmentation importante d'incidence des défauts de fermeture du tube neural a été rapportée dans une cohorte prospective au Botswana, menant à une alerte en 2018 [63] (cf. section DTG ci-dessous). Cependant, la surveillance a été poursuivie et étendue et les analyses les

plus récentes ne mettent plus en évidence de risque significativement augmenté par rapport aux autres multithérapies ou aux patientes débutant le DTG après la période d'embryogenèse [64].

3.1.3.3. Perturbations cliniques et/ou biologiques à la naissance, réversibles après l'arrêt de l'exposition

Leur survenue peut être anticipée au regard de la toxicité connue de la molécule lors de son usage hors grossesse. Toutefois, des effets biologiques d'intensité plus marquée ou inattendus peuvent être observés liés à l'immaturation physiologique du fœtus et du nouveau-né et/ou à un comportement pharmacologique particulier de la molécule en période périnatale. Ainsi une anémie macrocytaire modérée et transitoire a été observée chez le nouveau-né exposé in utero à la ZDV, mais sa fréquence a fortement diminué du fait de la moindre utilisation de la ZDV chez les mères, de la réduction de dose et de la durée de la prophylaxie néonatale, puis du remplacement de la ZDV par la NVP [65]. L'évaluation de la toxicité mitochondriale fœtale et néonatale de la ZDV a fait l'objet d'une attention particulière. L'impact de cette altération mitochondriale – au-delà de l'hyperlactatémie asymptomatique – reste à définir, notamment sur le système nerveux central [66]. L'impact des autres molécules de la classe des INTI est beaucoup moins bien connu. Ainsi, le TDF est associé à une diminution de la densité minérale osseuse à la naissance dans certaines études [67], toutefois d'autres travaux n'ont pas confirmé ces données et il n'a pas été montré d'impact sur la croissance des enfants à ce jour. Les risques du traitement par TDF ont fait l'objet de deux méta-analyses [68, 69], dont les conclusions sont globalement rassurantes.

Des effets inattendus, non décrits hors grossesse, sont toujours possibles. Des enfants exposés en pré- et post-partum au LPV/r peuvent en effet présenter une dysfonction surrénalienne ; cet effet n'a pas été décrit après une exposition limitée à la grossesse sans exposition postnatale [70]. Certaines molécules métabolisées par l'UGT1A1 sont responsables d'hyperbilirubinémie libre chez l'enfant, compte-tenu de l'immaturation de cette enzyme pendant les 15 premiers jours de vie, plus élevée et plus prolongée chez le prématuré. C'est particulièrement le cas pour les traitements maternels contenant de l'ATV ou du RAL. Les données concernant le CAB ou le BIC ne sont pas encore disponibles mais ces molécules utilisent les mêmes systèmes enzymatiques que le RAL.

3.1.3.4. Mortalité périnatale et postnatale

Dans la méta-analyse [68] comportant l'essai Promise [71] et l'étude DASH [72], le risque de mortalité néonatale était accru après exposition in utero à une trithérapie avec TDF vs une trithérapie avec ZDV (RR=5.65 ; IC95 1.70-18.79). Cette relation n'a été observée qu'en association avec le LPV/r. Il convient de noter que ces données sont issues d'Afrique et d'Inde, où les mortalités périnatale et infantile sont élevées et ne sont pas transposables à la situation française. À ce jour aucune recommandation internationale n'a à notre connaissance mis en garde contre l'utilisation du ténofovir chez la femme enceinte.

3.1.4. Impact à long terme chez l'enfant exposé non infecté

L'identification d'éventuels effets à long terme – non cliniquement décelables à la naissance – est la question la plus difficile. La génotoxicité potentielle de la ZDV, et plus généralement des analogues nucléosidiques qui tous possèdent à des degrés divers une capacité d'intégration dans l'ADN mitochondrial et nucléaire humain, oblige à une vigilance prolongée.

3.1.4.1. Encéphalopathie et dysfonction mitochondriale persistante

La description d'enfants présentant tous les symptômes cliniques, biologiques, radiologiques d'une maladie mitochondriale constitutionnelle date de la fin des années 1990 de manière contemporaine à

l'apparition des traitements par INTI (cf. chapitre ZDV ci-dessous). L'incidence de ces maladies dans la population générale est de l'ordre de 1/10 000 enfants dans les registres des pays du Nord. Même rare, l'incidence de 0,3% observée dans la cohorte EPF peut être considérée comme un surrisque significatif. Le mécanisme physiopathologique de cette dysfonction mitochondriale persistante n'est pas connu.

3.1.4.2. Dysfonction myocardique

Une étude de la cohorte EPF [58] et des travaux américains [68] ont décrit des dysfonctions myocardiques chez des enfants et des adolescents exposés in utero à la ZDV. Comme pour la toxicité cardiaque aux anthracyclines, l'effet est plus marqué chez les filles. Ces données sont à mettre en perspective avec la démonstration chez l'animal exposé in utero (souris et singes) d'une altération mitochondriale persistante du myocarde. Chez l'adulte traité par INTI, une expansion clonale des mitochondries altérées est décrite au cours du suivi, potentiellement à l'origine de cet effet tardif de l'exposition in utero [73].

3.1.4.3. Altération de l'hématopoïèse

Plusieurs cohortes ont constaté que les enfants exposés à la ZDV présentaient à l'âge de 2 ans (et pour certains jusqu'à 8 ans) des taux légèrement plus faibles de polynucléaires, lymphocytes et plaquettes, que les enfants non exposés à la ZDV. Il a été montré que les cellules souches CD34+ sont le siège d'altérations fonctionnelles et présentent un profil de transcription génique compatible avec un processus de réparation de l'ADN [74]. Avec le TDF aussi, une modification de l'expression des gènes de réparation de l'ADN est présente, mais de moindre ampleur [75].

3.1.4.4. Risque de cancers

L'exposition in utero à la didanosine (DDI), qui n'est plus utilisée, est associée à un risque augmenté de cancer dans l'enfance, mis en évidence par une analyse en lien avec le registre des cancers de l'enfant [76]. Aucun autre ARV n'a à ce jour été associé à un risque accru de cancer chez l'enfant, mais l'évaluation d'une éventuelle oncogenèse doit être impérativement poursuivie.

3.1.4.5. Troubles du comportement, problématique neuro-cognitive

Une étude issue de la cohorte SMARTT a rapporté un sur-risque de microcéphalie (PC mesuré au-delà du 6^e mois) chez les enfants exposés à l'EFV, y compris tardivement au cours de la grossesse, par rapport à ceux exposés au DRV/r [77]. Par ailleurs la microcéphalie était associée à une prévalence plus importante de troubles du développement neurocognitif. Il y a certains biais possibles, notamment une consommation d'alcool plus importante au sein des mères traitées par EFV.

Dans une étude précédente, les mêmes auteurs avaient rapporté une forte augmentation de troubles du langage et du développement chez des enfants exposés à l'association stavudine (D4T) + DDI [78], et un peu plus tard [79] ils décrivaient un risque supérieur de signaux neurologiques en cas d'utilisation d'EVF, plus particulièrement en cas d'exposition périconceptionnelle. Bien que le nombre d'enfants exposés soit encore limité, ils retrouvaient aussi un sur-risque de symptômes neurologiques chez les enfants exposés au DTG. Des études sur modèle animal ont montré une concentration élevée du DTG dans le tissu cérébral du fœtus, et sa persistance prolongée chez le nouveau-né [80]. L'exposition au CAB ou au BIC, qui sont des molécules similaires au DTG, n'a pas été étudiée à ce jour.

Ces études montrent des résultats contradictoires et les éventuels mécanismes ne sont pas élucidés, mais cela justifie là aussi une vigilance prolongée pour les enfants exposés aux ARV.

Proposition de recommandations

Les risques potentiels pour l'enfant d'une exposition aux ARV pendant la grossesse guident le choix du traitement ARV :

- Le risque de malformations congénitales ne paraît pas augmenté chez les enfants exposés en début de grossesse aux ARV recommandés en 3.2, qui disposent d'un recul suffisant, y compris le DTG. (Grade B) Toutefois, il existe un manque de données concernant les médicaments récents (BIC, CAB, DOR, FTR et lenacapavir notamment).
- Les risques pour l'enfant d'une exposition intra-utérine aux ARV ne se limitent pas aux malformations, certains effets tardifs ayant été décrits. (Grade C)
- Une évaluation, notamment neuro développementale, doit être poursuivie sur le long terme pour les enfants ayant été exposés in utero à des ARV, particulièrement à l'EFV, ainsi qu'au DTG, et par extension au BIC ou CAB. (AE)
- Il est recommandé d'informer les PVVIH enceintes ou en désir de grossesse qu'un pictogramme, exprimant un risque pour le fœtus peut figurer sur le conditionnement de certains médicaments ARV. Ceci ne doit pas les conduire à interrompre ou ne pas débuter leur traitement sans l'avis de leur médecin. Dans la mesure où la prescription est faite selon les recommandations, il convient de souligner que les bénéfices certains l'emportent sur les risques potentiels. (AE)
- Les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir doivent pouvoir participer à certains essais thérapeutiques, cela afin d'obtenir des données rigoureuses dans un cadre éthique concernant l'utilisation de nouveaux médicaments, plutôt que de reposer sur des expositions involontaires. (AE)
- Une pharmacovigilance (telle que réalisée dans la cohorte nationale EPF et sa suite VIROPREG) est particulièrement recommandée pour les molécules récentes pour lesquelles il n'existe pas ou peu de données. En cas d'évènement indésirable, une déclaration doit être faite à un centre régional de pharmaco vigilance. (AE)

3.2. Quelles sont les combinaisons antirétrovirales à privilégier pendant la grossesse ?

Les molécules ARV à privilégier pendant la grossesse sont celles pour lesquelles des données nombreuses, concordantes et rassurantes sont disponibles. Les femmes enceintes sont habituellement exclues de essais cliniques randomisés avant l'AMM. Ainsi, les données sont issues d'essais spécifiquement concernant la grossesse qui ne sont pas systématiquement réalisés pour tous les médicaments et reposent donc le plus souvent sur des données observationnelles de cohorte. Ces études ont numériquement des effectifs plus ou moins importants, et sont souvent retardées par rapport à l'utilisation des molécules en dehors de la grossesse.

3.2.1. Inhibiteurs Nucléosidiques/ nucléotidiques de Transcriptase Inverse (INTI)

Les données globales concernant la classe des INTI attestent d'une bonne traversée du placenta, de leur concentration dans le liquide amniotique [3] et l'absence de sur-risque de prématurité [81].

Aucune différence entre les 2 combinaisons les plus répandues jusqu'alors (ABC/3TC et TDF/FTC) n'a été objectivée pour les issues de grossesse ou les événements néonataux (prématurité, biométrie, décès néo-natal) [81, 82]. Seul le taux de cholestérol total est apparu plus élevé chez les femmes sous ABC/3TC vs. celles sous TDF/FTC [83].

- Abacavir (ABC)

La contre-indication est l'hypersensibilité, qui doit être écartée en vérifiant la négativité de l'HLA-B*5701. Du fait de l'utilisation désormais ancienne de l'ABC pendant la grossesse, les données du registre APR (Antiretroviral Pregnancy Registry) écartent un surrisque d'anomalies congénitales, ainsi que celle de l'étude SMARTT (Surveillance Monitoring for Antiretroviral Therapy and Toxicities), de la cohorte périnatale française et d'une série espagnole de 897 femmes enceintes, ces données étant colligées dans une récente revue de littérature [1]. L'exposition gestationnelle à l'ABC ne semble pas associée à des troubles du développement néonatal. À dose similaire aucun effet oncogène ou délétère sur la fertilité n'a été observé chez le rat.

Les données de pharmacocinétique objectivent des concentrations similaires pendant la grossesse et en post-partum sans effet de l'âge, du poids ou de la période gestationnelle et aucun ajustement de dose n'est donc nécessaire.

- Emtricitabine (FTC)

Sur le plan clinique plusieurs études attestent de l'absence de surrisque tératogène ou d'issues défavorables de grossesse en cas d'exposition au FTC. Dans les études précliniques aucun effet délétère n'a été observé sur le développement fœtal, la tolérance maternelle, les issues de grossesse ou la préservation de la fertilité [1].

Au niveau pharmacocinétique, plusieurs études attestent d'une légère réduction des concentrations en fin de grossesse en rapport avec l'augmentation de la clairance rénale mais sans conséquence clinique et sans nécessité d'adaptation posologique [3].

- Lamivudine (3TC)

Les données concernant l'utilisation de 3TC pendant la grossesse sont nombreuses et anciennes, déjà synthétisées dans le rapport Morlat [3]. La 3TC n'a pas été associée à des résultats indésirables pour la mère ni pour l'issue obstétricale. L'exposition à la 3TC au cours du premier trimestre n'est pas associée à un risque accru d'anomalies congénitales. Les anomalies cliniques ou biologiques rapportées chez le nourrisson concernaient des expositions à la combinaison ZDV/3TC et sont attribuées à la ZDV. Aucune toxicité n'a spécifiquement été rattachée à la 3TC.

La 3TC traverse facilement le placenta et s'accumule dans le liquide amniotique.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pendant la grossesse.

- Tenofovir disoproxyl fumarate (TDF)

Pour le TDF, et compte-tenu des effets secondaires connus chez l'adulte en dehors de la grossesse, une attention particulière a été accordée à la densité minérale osseuse. Bien que celle-ci apparaisse diminuée dans certaines études [67], deux méta-analyses sont rassurantes [68, 69]. De même le TDF n'est pas associé à un trouble de croissance au cours de la première année de vie [69] ni à des modifications des marqueurs osseux [84].

Concernant le risque de prématurité, les résultats de l'essai randomisé contrôlé PROMISE[85] mettaient en évidence un surrisque en cas d'exposition au TDF par rapport à la ZDV. D'autre part, l'introduction du TDF avant la grossesse était associée à un taux d'accouchement prématuré supérieur à l'introduction pendant la grossesse [86]. Cependant, de nombreuses données issues de cohortes observationnelles n'ont pas montré de surrisque de prématurité ni d'autres issues de grossesse défavorables, en comparaison à l'ABC ou à la ZDV [39(Florida, 2018 #27186, 69, 83, 87].

Sur le plan pharmacocinétique, on observe une diminution de l'exposition du tenofovir de 25-30% au cours du 3^e trimestre, qui est atténuée par la co-administration d'IP boostés, toutefois la diminution n'est pas considérée comme cliniquement significative [88] [89, 90].

- Tenofovir alafénamide (TAF)

Pour une efficacité virologique équivalente à celle du TDF, les données récentes sont en faveur d'une tolérance dans le contexte périnatal du TAF équivalente, voire meilleure que celle du TDF. Un essai randomisé multicentrique [91], mené dans 9 pays, dont 8 à faibles ressources et les États-Unis, a comparé 3 combinaisons d'ARV chez des femmes enceintes en évaluant un critère composite de sécurité incluant prématurité, petit poids pour l'âge gestationnel, mortinatalité, et fausse couche tardive. Ce critère était moins fréquemment retrouvé dans le groupe DTG/TAF/FTC (24%) par rapport aux groupes DTG/TDF/FTC et EFV/TDF/FTC (33% et 33% respectivement). De plus, une réduction de la mortalité néonatale était observée dans le groupe DTG/TAF/FTC (1%) vs. EFV/TDF/FTC (5%), avantage qui persistait chez les nourrissons à 50 semaines après la naissance [92]. À ce stade, les données collectées dans le registre APR concernant l'exposition au TAF pendant le 1^{er} trimestre de grossesse retrouvent une prévalence d'anomalies congénitales de 3,5% (24 sur 684 naissances vivantes ; 95% CI 2,3% - 5,2%), pas plus élevée que dans la population générale [1].

Au plan de la tolérance maternelle, on note une majoration de la prise de poids de plus de 3kg par rapport au TDF [93], mais aucune différence n'a été observée entre TAF et TDF sur le métabolisme glucidique [94], ni sur la fonction rénale au cours de la grossesse [95].

Sur le plan préclinique, il n'y a pas d'impact du TAF sur la fertilité des rats ou des lapins. Compte-tenu des taux plasmatiques inférieurs avec le TAF qu'avec le TDF, le potentiel oncogénique du TAF est présumé diminué [1].

Au plan pharmacocinétique, les données des études IMPAACT P1026s et PANNA rapportent comme avec le TDF, une diminution des concentrations de ténofovir aux 2^e-3^e trimestres, sans conséquences cliniques du fait de concentrations supérieures aux concentrations minimales efficaces [96] [97] et donc sans nécessité d'adaptation posologique.

3.2.2. Inhibiteurs de Protéase (IP)

La classe des IP comporte des effets secondaires, notamment majoration du risque de cytolysse hépatique[43]. Les IP boostés par ritonavir (IP/r) semblent particulièrement impliqués dans le risque accru d'accouchement prématuré, dont la physiopathologie pourrait impliquer la baisse de la progestérone et l'augmentation des oestrogènes [40]. Il semblerait que les effets métaboliques des IP/r soient particulièrement associés au LPV/r, IP de 1^{re} génération, et moins aux IP de 2^e génération, DRV et ATV.

- Darunavir/ritonavir (DRV/r)

C'est l'IP retenu de manière préférentielle pendant la grossesse du fait du caractère rassurant des nombreuses études de cohorte publiées [3]. Compte-tenu d'une diminution significative des concentrations de DRV dès le 2^e trimestre [98], il est conseillé d'augmenter la posologie à 600 mg x2/j à partir de la fin du 2^e trimestre ou, à défaut, de réaliser une surveillance virologique et pharmacologique étroite.

- Atazanavir/ritonavir (ATZ/r)

Les données de tolérance spécifique sur la grossesse et les nouveau-nés sont correctes et l'ATZ boosté par le ritonavir (ATV/r) (pour assurer des concentrations plasmatiques efficaces) reste donc envisageable en alternative. Les effets secondaires sont principalement liés à l'hyperbilirubinémie néonatale [99]. Si des malformations cutanées et musculo-squelettiques ont été décrites [59], cela n'a pas été retrouvé dans d'autres cohortes, et le profil d'efficacité et de tolérance de l'ATZ/r est superposable à celui du DRV/r [100].

3.2.3. Inhibiteurs d'Intégrase (INI)

Du fait de leur grande puissance virologique, de leur profil de tolérance satisfaisant et, pour les INI de 2^e génération, de la forte barrière génétique du VIH à la résistance, les INI sont de plus en plus utilisés en dehors de la grossesse. Pendant la grossesse, de nombreuses données rassurantes se sont accumulées ces dernières années, permettant de positionner le RAL et le DTG dans le groupe des molécules à privilégier pendant la grossesse.

- Raltégravir (RAL)

Le RAL est un INI de 1^{re} génération, utilisé en pratique courante depuis 2007 et positionné pendant la grossesse depuis plusieurs années essentiellement du fait de sa rapidité d'action virologique permettant d'accélérer le contrôle virologique et d'augmenter le taux d'indélectabilité à l'accouchement. Un essai randomisé [101] a montré un taux de succès virologique supérieur à celui de l'EFV avec une réduction de la charge virale plus rapide. Sa tolérance est excellente avec aucun surrisque observé d'issue défavorable de grossesse ou d'anomalie congénitale notamment de défaut de fermeture du tube neural (sur un ensemble de registres et de cohortes incluant 2426 grossesses) [102]. On observe toutefois une prise de poids supérieure chez les femmes sous RAL par rapport à celles sous EFV.

Sur le plan pharmacologique, les données attestent d'une réduction a priori non cliniquement significative des dosages au 3^e trimestre lorsque le RAL est administré à la dose de 400 mg deux fois par jour [103-105], ne nécessitant donc pas une surveillance systématique des dosages. En revanche, les concentrations sont insuffisantes en cas d'administration en monoprise journalière de 1200 mg [106], qui doit donc être évitée chez la femme enceinte.

- Dolutégravir (DTG)

Le DTG ayant été déployé dans les pays à ressources limitées dès sa commercialisation, il a été largement utilisé chez les femmes enceintes et surveillé dans des cohortes prospectives.

Sur le plan virologique, un essai randomisé DoIPHIN-1 et 2 a montré une supériorité par rapport à l'EFV pour la décroissance virale et la suppression virologique [44] [107], ce qui permet de réduire le risque de sélection de résistances [108]. Dans une cohorte d'observation, le contrôle virologique était

meilleur avec DTG qu'avec ATZ/r, EVG, RAL ou DRV/r [109]. Cependant, il n'a pas été démontré de supériorité pour la prévention de la transmission mère-enfant, y compris si le traitement a été introduit tardivement dans les 90 jours précédant l'accouchement [110].

Sur le plan de la tolérance, les études ont été particulièrement nombreuses suite à des premiers résultats préoccupants indiquant une majoration, dans la cohorte TSEPAMO menée au Botswana, du risque d'anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) en cas d'administration précoce de DTG lors de la conception ou au 1^{er} trimestre de grossesse [63]. Finalement, ce surrisque n'a pas été confirmé ni par les autres cohortes [111, 112], ni par la poursuite de la cohorte du Botswana. En effet, les dernières données de l'étude TSEPAMO ont été communiquées au congrès de la CROI et à l'IAS en 2023 [113]. Le nombre d'anomalies de fermeture du tube neural des nouveau-nés exposés au DTG à la conception était de 10 anomalies observées sur 9460 nouveau-nés soit une prévalence de 0,11% (95% CI 0,06-0,19), identique à la prévalence des anomalies observées chez les nouveau-nés exposés au DTG en post-conceptionnel et identique à la prévalence des AFTN observée sous d'autres ARV (0,11% ; 95% CI 0,07-0,16), mais toujours supérieure à la prévalence chez les témoins séronégatives au VIH (0,07% ; 95% CI 0,05-0,08).

Une hypothèse fait intervenir le métabolisme des folates pour éclairer les données épidémiologiques sur les défauts de fermeture du tube neural associés au DTG. L'association n'a plus été trouvée au Botswana après amélioration de l'accès à la supplémentation en folates, de même qu'aux Etats-Unis, où les céréales sont enrichies en acide folique, il n'a pas été montré d'association. Une étude retrouve des taux de folates circulant supérieurs sous DTG à ceux sous EFV pouvant possiblement être un signe du blocage de la pénétration cellulaire des folates sous DTG [114]. Mais une autre étude évaluant les voies de transport des folates ne retrouvait pas d'inhibition induite par le DTG [115]. Des études animales ont retrouvé une augmentation des défauts de fermeture du tube neural avec l'exposition au DTG [116] et un antagonisme entre DTG et récepteurs des folates [117], prévenu par supplémentation en folates. À noter que d'autres études précliniques n'ont pas retrouvé de défauts de fermeture du tube neural associé au DTG [118, 119]

Concernant le neuro-développement hors AFTN, les analyses issues de la cohorte SMARTT révèlent une tendance, non significative, à un sur-risque d'anomalies neurologiques chez les enfants exposés au DTG à la conception ou au 1^{er} trimestre de gestation [79].

Par ailleurs, des données issues d'essais randomisés montrent une bonne tolérance du DTG débuté pendant la grossesse [92]. Aucune différence concernant les issues de grossesse n'a été observée sous DTG vs. EFV [120] [121] [122], ou vs. ATV/r, EVG, RAL ou DRV/r [120], ou encore vs. RPV, ATV/r, DRV/r ou EVG [109]. De même aucune différence concernant les événements infantiles de grade ≥ 3 n'a été observée entre DTG et EFV hormis la diminution des décès néonataux sous DTG par rapport à EFV dans étude IMPAACT [44].

Concernant l'impact sur la santé maternelle du DTG, l'étude IMPAACT ne retrouve pas de surrisque d'événements maternels grade ≥ 3 du DTG vs. EFV [44], ni de majoration du risque de diabète gestationnel [123, 124]. On note en revanche une majoration de la prise de poids sous DTG vs. EFV pendant la grossesse [52] [125] [108], persistant à 18 mois du post-partum [126] Hormis chez les femmes ayant un poids initial faible, où l'on note un effet bénéfique de cette majoration de prise de poids [52], l'impact pourrait être défavorable [127].

Sur le plan pharmacologique, les diminutions de concentration observées aux 2^e et 3^e trimestres ne sont a priori pas cliniquement significative et ne nécessitent habituellement pas d'adaptation de la posologie mais la prise pendant un repas est à privilégier.

3.2.4. Inhibiteurs Non Nucléosidiques de Transcriptase Inverse (INNTI)

Du fait des effets secondaires de l'EFV, de l'absence de données suffisantes pour la RPV et la dDOR et de la pharmacocinétique de la RPV laissant craindre un sous-dosage au 3^e trimestre, aucun INNTI n'a pu être retenu dans les molécules à privilégier de première intention pendant la grossesse.

Compte-tenu des délais resserrés en cas de découverte de séropositivité pendant la grossesse pour obtenir l'indéteçtabilité du VIH et de la supériorité de puissance virologique des IP ou des INI, les INNTI sont principalement à réserver aux femmes ayant déjà initié ces molécules avant la conception et pour lesquelles un changement de régime thérapeutique apparaît risqué.

– Nevirapine (NVP)

Du fait du risque de réaction cutanée ou d'hépatotoxicité sévère, la NVP ne doit pas être introduite pendant la grossesse [3]. Elle peut en revanche être poursuivie si déjà initiée avant la conception. Une cohorte éthiopienne a trouvé un taux de prématurité plus élevé sous NVP que sous EFV [128] et une cohorte multicentrique italienne a rapporté un taux d'issues de grossesse défavorables (MFIU, prématurité, petit poids de naissance) plus élevé sous ZDV/3TC/NVP vs TDF/FTC/EFV, bien qu'il soit difficile de dissocier les effets des INTI de celui des INNTI [50].

La NVP peut en outre être utilisée en prophylaxie monodose de rattrapage à l'accouchement en l'absence de prise de traitement ARV pendant la grossesse [3]. Du fait de la barrière génétique faible du *VH*, l'acquisition de résistances est fréquente lorsque la NVP est utilisée hors d'une multithérapie.

– Rilpivirine (RPV)

Les données concernant la RPV sont insuffisamment robustes pour permettre une recommandation forte d'utilisation. Quelques petites séries publiées ne mettent pas en évidence de risque de tératogénicité ni d'issue défavorable de grossesse [45, 48, 49].

Sur le plan pharmacologique on observe un risque de sous-dosage significatif aux 2^e et 3^e trimestre de grossesse [129], avec diminution des concentrations libres d'environ 30%, mais les Cmin restent majoritairement au-dessus des cibles efficaces. En outre une étude réalisée en France dans la cohorte EPF évaluant l'impact d'un changement de traitement comprenant de la RPV en cours de grossesse atteste d'un risque de rebond virologique plus élevé en cas de switch qu'en cas de poursuite de la RPV. Même si ce rebond n'est pas associé à un risque avéré sur la transmission, ce résultat est en faveur de la poursuite du traitement comprenant de la RPV en cas d'initiation de grossesse et de charge virale contrôlée [45].

Compte-tenu du profil d'interaction, il convient de vérifier l'absence de prise d'anti-acides et recommander une prise alimentaire avec la RPV.

3.2.5. Enfuvirtide (T-20)

Les données pendant la grossesse sont rares, mais l'enfuvirtide est utilisable dans des cas d'intolérances multiples sans risque de toxicité fœtale du fait qu'il ne traverse pas le placenta [3].

L'administration parentérale par une IDE est un avantage dans des situations particulières pour contrôler l'observance.

Tableau 1: Antirétroviraux utilisables pendant la grossesse

Molécules	Synthèse données littérature	Niveau preuve	Grade reco
Molécules préférentiellement recommandées			
Inhibiteurs Nucléosidiques de Transcriptase Inverse (INTI)			
Abacavir (ABC)	<p>Pas de différence entre ABC/3TC et TDF/FTC sur les issues de grossesse</p> <p>Typage HLA B*5701 au préalable pour éviter l'hypersensibilité</p> <p>S'assurer de l'absence d'hépatite B</p>	N2	B
Emtricitabine (FTC)	<p>Pas de différence entre ABC/3TC et TDF/FTC sur les issues de grossesse</p>	N2	B
Lamivudine (3TC)	<p>Pas de différence entre ABC/3TC et TDF/FTC sur les issues de grossesse</p>	N2	B
Ténofovir Disoproxil Fumarate (TDF)	<p>Pas de sur-risque de déminéralisation osseuse chez le nouveau-né</p> <p>Pas de différence de croissance ni de marqueurs osseux</p> <p>Surrisque d'issues de grossesse défavorables vs ZDV dans un essai randomisé, non retrouvé dans les cohortes</p> <p>Prendre avec des aliments</p>	N2 N2 N2	B
Ténofovir Alafénamide (TAF)	<p>Profil de sécurité favorable</p> <p>Majoration de la prise de poids</p> <p>Pas de différence entre TDF et TAF sur la fonction rénale gestationnelle</p> <p>Non disponible en France hors associations fixes</p>	N2 N2 N2	B
Inhibiteurs de Protéase (IP)			
Darunavir/ritonavir (DRVr)	<p>Nombreuses études observationnelles rassurantes</p> <p>Diminution des concentrations totales dès le 2^e trimestre. Le groupe d'experts recommande d'adapter la posologie à 600/100 mg x2/j au 6^e mois de grossesse ou surveiller par des dosages aux 2^e et 3^e trimestre</p>	N3 N3	B
Inhibiteurs d'Intégrases (INI)			
Raltégravir (RAL)	<p>Contrôle virologique plus rapide sous RAL vs EFV</p>	N1	B

	<p>Pas de surrisque d'issues défavorables de grossesses ou d'anomalies congénitales</p> <p>Pas de majoration des risques du médicament chez la mère en dehors de la prise de poids sous RAL vs EFV</p> <p>Pas de nécessité d'adaptation posologique ni de surveillance pharmacologique systématique à la posologique de 400 mg x2/j</p> <p>Administration en monoprise (2 comprimés à 600 mg x1/j) non recommandée en raison d'une exposition insuffisante</p> <p>Vérifier le respect du décalage de prises (6h) en cas de supplémentation en Fer ou multivitamines ou antiacides avec minéraux (Ca, Mg, Zn, Al)</p>	<p>N3</p> <p>N1</p> <p>N4</p> <p>N4</p>	
Dolutegravir (DTG)	<p>Décroissance de charge virale plus rapide sous DTG vs EFV</p> <p>Pas d'accroissement du risque d'issue défavorable de grossesse</p> <p>Pas de majoration des événements infantiles de grade ≥ 3</p> <p>Pas de surrisque avéré d'anomalie de fermeture du tube neural sous DTG sous supplémentation en folates</p> <p>Pas de majoration des risques du médicament chez la mère en dehors de la prise de poids</p> <p>Diminution de concentrations plasmatiques au 2^e-3^e trimestre. Pas d'adaptation posologique systématique mais réaliser si possible des dosages plasmatiques. Prendre avec des aliments</p> <p>En cas de prise de suppléments de fer ou multivitamines ou antiacides avec minéraux (Ca, Mg, Zn, Al), décaler les prises (2h après ou 6h avant le DTG)</p> <p>Barrière génétique de résistance du VIH élevée (moindre risque de développement de résistance en cas d'échec thérapeutique par rapport au RAL)</p>	<p>N1</p> <p>N2</p> <p>N3</p> <p>N2</p> <p>N2</p> <p>N3</p>	B
Molécules alternatives			
Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de Transcriptase Inverse (INNTI)			
Nevirapine (NVP)	Utilisation en rattrapage à l'accouchement chez les femmes non traitées	<p>N2</p> <p>N1</p>	B
Rilpivirine (RPV)	<p>Pas de majoration du risque de tératogénicité ni d'issue défavorable de grossesse, mais recul d'utilisation moindre que les molécules préférentiellement recommandées.</p> <p>Baisse de concentration aux 2^e et 3^e trimestre mais Cmin restant majoritairement au-dessus des cibles efficaces ; dosages recommandés au 2^e et 3^e trimestre.</p>	<p>N2</p> <p>N3</p>	B

	Prendre avec des aliments ; vérifier l'absence de prise d'IPP.	N4	
Inhibiteurs de Protéase (IP)			
Atazanavir/ritonavir (ATV/r)	<p>Risque d'hyperbilirubinémie néonatale</p> <p>Baisse de concentration aux 2^e et 3^e trimestre mais Cmin restant majoritairement au-dessus des cibles efficaces ; dosages recommandés au 2^e et 3^e trimestre ;</p> <p>Diminution supplémentaire de l'exposition à l'ATV avec certains médicaments, notamment TDF ou antagonistes des récepteurs H2 et IPP. Il n'est pas recommandé d'utiliser ATV/r en cas d'association au TDF et un antagoniste des récepteurs H2/IPP. Si TDF ou anti-H2/IPP nécessaire, envisager d'augmenter la dose d'ATV/r à 400/100 mg/j et surveiller les dosages plasmatiques</p>	N2	B

Les recommandations concernant les combinaisons antirétrovirales à privilégier dans le contexte de la grossesse sont basées sur une appréciation du bénéfice/risque global pour la mère et l'enfant à la date d'écriture de ces recommandations (décembre 2023) :

Proposition de recommandations

Prescrire en choix préférentiel, aux posologie adaptées, une combinaison associant :

2 INTI :

- ABC/3TC (en l'absence d'allèle HLA B*5701 ou de co-infection VHB) (Grade B)

ou

- TDF ou TAF*/FTC ou TDF + 3TC (Grade B) (*TAF dans la combinaison alternative TAF/FTC/RPV)

et un 3^e agent :

- un IP : DRV/r (Grade B)

ou

- un INI : DTG (Grade B) ou RAL (Grade B)

D'autres molécules ARV peuvent être utilisées en choix alternatif comme 3^e agent dans la combinaison mais ces molécules présentent soit un bénéfice/risque moins favorable, soit un recul d'utilisation moins important :

IP :

- ATV/r (Grade B)

INNTI :

- RPV (Grade B)

3.3. Quelles sont les molécules antirétrovirales à éviter pendant la grossesse ?

3.3.1. Antirétroviraux ne disposant pas de données de sécurité suffisantes concernant la grossesse pour les recommander à ce jour.

- Bictegravir (BIC)

Aucune donnée concernant les issues de grossesse de femmes enceintes exposées au BIC n'a été publiée. Dans le registre APR, parmi 234 naissances issues de femmes sous BIC, deux nouveau-nés, sur 165 expositions péri-conceptionnelles, présentaient des anomalies du système nerveux central (hors défaut de fermeture du tube neural et anomalie encéphalique) vs. aucun chez les 69 nouveau-nés exposés au BIC aux 2^e-3^e trimestres de grossesse. In vitro, le BIC ne semble pas avoir de potentiel mutagénique. Chez le rat, l'exposition au BIC n'altère pas la fertilité ni le développement fœtal à dose standard ; une augmentation des avortements spontanés et des effets secondaires maternels sont en revanche observés chez les lapines à dose élevée [1].

Compte tenu de son métabolisme, une diminution des concentrations de BIC en fin de grossesse est attendue, équivalente voire supérieure aux RAL et DTG. Cela a effectivement été rapporté dans deux cas avec une diminution de 35 et 49% au troisième trimestre [130, 131] et dans une étude récente où l'exposition était diminuée significativement au 2^e (ASC -49% ; Cmin -72%) et 3^e trimestre (ASC -56% ; Cmin -73%) avec Cmin restant supérieures à la CI95 ajustée à la liaison protéique (162 ng/mL) (Powis KM, CROI 2023 ; Abstr 783)

- Cabotegravir (CAB)

Les données cliniques concernant l'exposition gestationnelle au CAB sont nettement insuffisantes. La publication issue des études industrielles de phase 2/3/3B [132] comporte 10 naissances vivantes, dont une prématurée avec retard de croissance intra-utérin et ptosis congénital. Dans le registre APR, seules 3 naissances avec exposition gestationnelle au CAB sont documentées ; parmi elles 1 cas d'anomalies de développement du système nerveux central (hors défaut de fermeture du tube neural) est mentionné [1]. Dans l'essai de PREP HPTN 04, sur 22 grossesses survenues chez des femmes exposées au CAB, aucune anomalie congénitale, accouchement prématuré ou effet secondaire maternel ou néonatal lié au traitement n'a été rapporté. Au niveau préclinique, in vitro ou chez l'animal, aucun effet oncogène ou délétère pour la fertilité ou les issues de grossesse n'a été observé [1].

Au plan pharmacocinétique, aucune donnée concernant les dosages en cas de poursuite des injections pendant la grossesse n'est disponible. Seules sont disponibles les données chez 3 femmes incluses dans une étude industrielle de phase 3 et ayant arrêté les injections une fois la grossesse avérée. Pour deux d'entre elles les concentrations de CAB ont progressivement diminué, au même rythme qu'en dehors de la grossesse, tout en restant majoritairement thérapeutiques tout le long de la grossesse. Pour la troisième, à faible indice de masse corporelle, la diminution de l'exposition a été plus rapide. Dans l'étude de PREP HPTN 04 la demi-vie du CAB était similaire à celle observée en l'absence de grossesse et aucune adaptation posologique n'était suggérée par les modélisations pharmacocinétiques [1].

- Doravirine (DOR)

Huit femmes ayant été traitées au 1^{er} trimestre de grossesse et 2 femmes traitées aux 2^e et 3^e trimestre de grossesse ont été incluses dans le registre APR. Suite à ces grossesses, un nouveau-né exposé à la DOR au 3^e trimestre de grossesse présentait une anomalie congénitale mais ces données sont

insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions sur la tolérance de la DOR pendant la grossesse [1].

Les données précliniques n'ont montré aucun effet oncogène, tératogène ni altérant la fertilité chez les rates, les souris ou les lapins.

Au plan pharmacocinétique, une diminution de concentration plasmatique semble apparaître en fin de grossesse [133], mais les données sont insuffisantes pour établir des conclusions et des recommandations.

- Etravirine (ETR)

Les données cliniques relatives à l'utilisation de l'ETR pendant la grossesse sont insuffisantes. Seules 8 cas d'exposition à ETR pendant la grossesse ont été détaillées, sans aucune toxicité maternelle, fœtale ou néonatale décrite et l'APR collige 73 cas de nouveau-nés exposés à l'ETR au 1^{er} trimestre de grossesse, parmi lesquelles une seule anomalie congénitale a été répertoriée [1].

Au plan préclinique, les données in vitro n'objectivent pas de risque oncogène lié à l'ETR mais le risque de carcinome ou adénome hépatocellulaire semble augmenté sans que le lien chez l'être humain puisse être établi. En dehors de ce risque potentiel, restant à clarifier, aucun autre effet négatif n'a été observé chez l'animal tant sur la fertilité, le développement fœtal ou les issues de grossesse.

Deux études évaluant la pharmacocinétique de ETR pendant la grossesse ont objectivé une augmentation de la concentration aux 2^e et 3^e trimestres [134, 135], ce qui est cohérent avec les données établies de diminution de l'activité du CYP2C19 pendant la grossesse.

- Fostemsavir (FTR)

Le FTR est une pro-drogue du produit actif temsavir, inhibiteur de l'attachement à la gp-120. Deux nouveau-nés exposés au FTR pendant le 1^{er} trimestre de grossesse sont répertoriés dans le registre APR et indemnes d'anomalie congénitale. In vitro, le temsavir n'induit pas de génotoxicité ni mutagénèse et dans les études animales il n'altère pas la fertilité ni l'embryogénèse [1]. Aucune étude de pharmacocinétique n'est disponible pendant la grossesse.

- Ibalizumab (IBA)

Le recours à cette thérapeutique de dernier recours en cas de VIH-1 multirésistant étant actuellement très rare, aucune donnée n'a été rapportée pendant la grossesse et ses conséquences sur la grossesse. Sur le plan préclinique aucune étude évaluant les risques mutagéniques, carcinogéniques et sur la fertilité n'ont encore été conduites. Une étude menée chez des macaques a suggéré un risque d'immunodépression transitoire de quelques semaines chez les nouveau-nés exposés à l'IBA in utero, avec secondairement une quasi-reconstitution du stock lymphocytaire à 3 mois. En cas de grossesse sous IBA, il est conseillé d'évaluer le stock lymphocytaire à la naissance et si besoin d'adresser le nouveau-né en consultation spécialisée pour une éventuelle prophylaxie des infections opportunistes et organiser au mieux le calendrier vaccinal. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761065s008lbl.pdf].

- Islatravir

Aucune donnée clinique ou pré-clinique n'est disponible.

- Lenacapavir

Aucune donnée clinique ou pré-clinique n'est disponible.

3.3.2. Antirétroviraux pour lesquels il existe des signaux indiquant un risque de toxicité pour l'enfant

- Efavirenz (EFV)

Mondialement, l'EFV a été largement utilisé au cours de la grossesse mais peu en France, principalement du fait de ses effets secondaires neurologiques potentiels et du risque malformatif initialement documenté dans le modèle animal.

Ainsi les données de la cohorte périnatale française (EPF) ont retrouvé une augmentation d'incidence des malformations du système nerveux central en cas d'exposition au 1^{er} trimestre [136]; l'étude SMARTT objective une majoration des cas de microcéphalie et troubles neurologiques [77] et d'autres études objectivent un risque accru de déficit neuro-cognitif et socio-émotionnel [137] et des conséquences défavorables de l'exposition à l'EFV sur le développement neurologique des enfants [79].

Récemment, l'essai randomisé VESTED a mis en évidence un risque d'issue de grossesse défavorable moindre sous DTG/FTC/TAF que sous EFV/3TC/TDF, notamment plus de mortalité néonatale sous EFV vs. DTG [91].

- Zidovudine (ZDV), hormis pour la prophylaxie intrapartum

La ZDV est l'ARV le plus utilisé historiquement en prévention de la TME. Désormais, elle est peu prescrite du fait de ses effets secondaires.

Au plan malformatif, les signaux sont faibles, concernant d'une part une augmentation des malformations cardiaques à type de communications interventriculaires membranaires [60] et une augmentation des malformations génitales chez le garçon [138].

Au cours de la grossesse, la toxicité mitochondriale de la ZDV provoque une hyperlactatémie asymptomatique chez près d'un tiers des nouveau-nés [3] et pourrait avoir un impact délétère sur le système nerveux central [66]. Au plan cardiaque les résultats des études sont contrastés, mais suggèrent un impact myocardique au long cours après exposition à la ZDV in utero [58, 139, 140, 141-145].

La toxicité hématologique de la ZDV est bien démontrée. L'altération de l'hématopoïèse induite par la ZDV est responsable d'une anémie macrocytaire modérée et transitoire chez les nouveau-nés et d'une légère diminution des polynucléaires, lymphocytes et plaquettes observée chez les jeunes enfants de 2 à 8 ans [146].

L'observation d'un taux de cellules aneuploïdes dans le sang du cordon trois fois plus élevé en cas d'exposition à la ZDV et de cellules souches CD34+ siège d'altérations fonctionnelles présentant un profil de transcription génique compatible avec un processus de réparation de l'ADN conduit également à s'inquiéter de la génotoxicité de la ZDV et de ses répercussions à long terme chez l'enfant exposé in utero. Ces anomalies cellulaires concordent avec plusieurs modèles de culture cellulaire objectivant un état d'instabilité chromosomique cellulaire associé à une fréquence accrue d'aneuploïdie en présence de ZDV. La persistance d'anomalies 3 ans après l'exposition in utero dans le modèle animal fait craindre la possibilité d'un effet à long terme [3].

Du fait de ces effets secondaires potentiels, la ZDV est à restreindre essentiellement à une utilisation en perfusion pendant l'accouchement lors d'une répllication virale persistante.

3.3.3. Antirétroviraux ayant des modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse conduisant à un risque de sous-dosage sans possibilité d'adaptation de posologie

- Elvitegravir/cobicistat

Les concentrations de l'EVG/c sont fortement réduites au 2^e et 3^e trimestre (de plus de 50% pour C_{min} et la 1/2 vie) avec des concentrations résiduelles non optimales, inférieures la CI95 ajustée à la liaison protéique (45 ng/mL). Il existe très peu de données cliniques, avec pour issues 1 accouchement prématuré et 2 enfants/26 avec anomalies congénitales et un contrôle virologique peu satisfaisant, avec CV maternelle >50 copies/mL chez 24% à l'accouchement [147, 148].

- Toute autre utilisation du cobicistat

De même que ci-dessus, la grossesse entraîne une diminution significative des concentrations de cobicistat, impactant significativement l'effet « booster » recherché [1].

- ARV injectables

Les ARV injectables ne sont pas recommandés pendant la grossesse en raison des problèmes pharmacologiques [132] et en l'absence de données de sécurité concernant le CAB.

3.3.4. Antirétroviraux qui ne sont plus utilisés

- Didanosine (DDI) : associé à des acidoses lactiques chez la mère et un risque augmenté de cancer chez l'enfant exposé in utero [149].
- Stavudine (D4T) : profil de toxicité défavorable, notamment risque d'acidose lactique chez la mère.
- Tipranavir (TPV) : du fait de ses nombreux effets secondaires et interactions, le TPV n'est plus recommandé chez les adultes VVIH et a fortiori chez les femmes enceintes où aucune donnée évaluant la tolérance et la pharmacocinétique n'est disponible.
- Lopinavir/ritonavir (LPV/r) : le LPV/r n'est quasiment plus utilisé en France depuis quelques années de fait de son profil de tolérance relativement défavorable, même s'il est encore utilisé dans certains pays. Parmi les IP, il apparaît comme le plus en cause dans les issues défavorables de la grossesse dans de larges essais et cohortes [35]. Ont été observés une altération de la décidualisation et du remodelage des artères utérines sous LPV/r en comparaison au DRV/r [150] et une majoration du risque de petit poids de naissance et prématurité avec LPV/r vs ZDV monothérapie [151, 152]. Sur le plan virologique, le taux de suppression virologique sous LPV/r est inférieur à celui observé sous RAL [153].

Tableau 2: Antirétroviraux déconseillés pendant la grossesse, à n'utiliser que dans des situations particulières (notamment si mutation préexistantes ou risque à modifier le traitement ARV)

Données insuffisantes	
INTI	
Islatravir (ISL)	Aucune donnée disponible pendant la grossesse
INNTI	
Doravirine (DOR)	Pas de signal négatif dans les études précliniques Données cliniques de tolérance et pharmacocinétiques insuffisantes

Etravirine (ETR)	Données cliniques de tolérance insuffisantes Augmentation des concentrations aux 2 ^e et 3 ^e trimestre sans nécessité d'adaptation posologique
INI	
Bictegravir (BIC)	Pas de signal négatif dans les études précliniques 2 anomalies congénitales du SNC observées chez 165 nouveau-nés exposés au BIC au 1 ^{er} trimestre vs. 0/69 nouveau-nés exposés aux 2 ^e ou 3 ^e trimestre STP recommandé au 2 ^e et 3 ^e trimestre car diminution de l'exposition au 3 ^e trimestre de 35 à 49% Vérifier le respect du décalage de prises (2h avant ou après le BIC) en cas de supplémentation en Fer ou multivitamines ou antiacides avec minéraux (Ca, Mg, Zn, Al)
Cabotegravir (CAB)	Pas de signal négatif des études précliniques Données cliniques très insuffisantes Données de pharmacocinétiques insuffisantes mais a priori satisfaisante sans nécessité d'adaptation posologique
Autres	
Fostemsavir (FTR)	Pas de signal des études pré-cliniques Aucune donnée clinique de tolérance ni de pharmacocinétique
Lenacapavir	Aucune donnée pendant la grossesse

Antirétroviraux pour lesquels il existe des signaux indiquant un risque de toxicité pour l'enfant			
Iba-lizumab (IBA)	Etude préclinique : Risque d'immunodépression néonatale transitoire → surveillance Pas de donnée clinique ni de données de pharmacocinétique		
Efavi-renz (EFV)	Impact rapporté sur le neurodéveloppement néonatal et infantile Augmentation du risque de mortalité néonatale et d'issue de grossesse défavorable sous EFV vs. DTG [44] Pas de différence de transmission mère-enfant sous EFV vs. DTG	N2 N1 N2	B
Zidovu-dine (ZDV)	Toxicité mitochondriale : hyperlactatémie, altération de l'hématopoïèse Génotoxicité potentielle Traitement historique de PTME donc le mieux étudié Utiliser uniquement pour la perfusion à l'accouchement en cas de répllication virale persistante et en prophylaxie néonatale si indication à un traitement renforcé	N2 N1 N4	B

Proposition de recommandation

Certains ARV sont à éviter chez une femme vivant avec le VIH ayant un projet de grossesse, ou déjà enceinte (AE) :

ARV pour lesquels il n'existe pas à ce jour de données de sécurité suffisantes concernant la grossesse :

- BIC , CAB, DOR, ETR, FTR, lenacapavir, ainsi que toute molécule en attente d'AMM.

ARV pour lesquels il existe des signaux indiquant un risque de toxicité pour l'enfant :

- EFV : neurotoxicité potentielle
- ZDV : toxicité mitochondriale (hyperlactatémie, altération de l'hématopoïèse), génotoxicité potentielle

ARV ayant des modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse conduisant à un risque de sous-dosage sans possibilité d'adaptation de posologie :

- EVG/c ou toute autre utilisation du cobicistat.

Les ARV injectables sont déconseillés pendant la grossesse faute de données pharmacologiques et en l'absence de données de sécurité concernant le CAB.

3.4. Quelle adaptation de traitement réaliser pour la grossesse chez une PVVIH déjà traitée ?

Lorsque le traitement est efficace et bien toléré, la règle générale est de le poursuivre pendant la grossesse. Toutefois, il est important de réévaluer le choix du traitement au vu des connaissances actuelles sur les bénéfices et risques propres à la grossesse.

Le choix doit être anticipé autant que possible avant la grossesse, permettant :

- d'éviter toute exposition à une molécule non recommandée pendant et après la conception,
- dans les cas où un switch serait souhaitable, d'estimer son impact en termes de tolérance et d'efficacité avant la grossesse.

Dans les cas particuliers de traitement allégé, on doit tenir compte des risques de sous-dosages du fait de la grossesse et du risque de transmission mère-enfant en cas d'échappement virologique. Ainsi, les traitements intermittents ne sont pas appropriés. Les bithérapies DTG/3TC, DRV/r + 3TC, ou DTG/RPV comportent des molécules utilisables pendant la grossesse, mais l'impact de la grossesse sur leur efficacité n'a pas été étudiée, sauf DTG/3TC [154]. Leur poursuite au cas par cas avec l'objectif de limiter l'exposition aux ARV nécessite d'utiliser les posologies adaptées et de réaliser un suivi pharmacologique des concentrations au 3^e trimestre.

Les ARV injectables ne sont pas recommandés faute de données à ce jour sur l'équilibre pharmacologique en cas de grossesse, ainsi que de données de sécurité concernant le CAB.

Dans tous les cas les soins pré-conceptionnels doivent comporter la prescription d'une supplémentation en acide folique et les autres préventions recommandées (cf. 1.2.1).

Proposition de recommandations

- Adapter le traitement ARV en pré-conceptionnel en cas de projet de grossesse au profit des molécules ARV les mieux évaluées (cf 3.2.)
- En cas de découverte de la grossesse chez une femme déjà sous traitement ARV, le poursuivre s'il est efficace et bien toléré, et compatible avec la grossesse en termes de foetotoxicité et de profil pharmacologique, en privilégiant les ARV recommandés en choix préférentiel ci-dessus en première intention, ou à défaut en choix alternatif (cf. 3.2. et tableau 1). (AE)
- Modifier le traitement, sans jamais l'interrompre, s'il comporte des ARV déconseillés pendant la grossesse, pour des signaux de toxicité ou d'inefficacité (cf 3.3.), voire pour manque de

données si une alternative satisfaisante avec des molécules recommandées est possible. (AE)

- En cas de traitement intermittent (tel que 4 jours/7), l'intensifier en 7 jours/7. (AE)
- Une bithérapie DTG/3TC, DRV/r + 3TC, ou DTG/RPV peut être poursuivie seulement en cas de contrôle virologique soutenu préalable, aux posologies adaptées à la grossesse et en réalisant un suivi pharmacologique des concentrations au 3^e trimestre. (AE)
- En cas de traitement injectable par CAB LP + RPV LP, le relais est complexe du fait de la demi-vie prolongée, il est conseillé de relayer le traitement par des molécules orales mieux évaluées dans le contexte de la grossesse (cf 3.2.). Le traitement injectable ne doit être poursuivi qu'en cas de nécessité et après validation en RCP, en surveillant les concentrations plasmatiques. (AE) La RPV peut éventuellement être poursuivie par voie orale, associée à 2 INTI ou au DTG, mais ces schémas manquent d'évaluation pendant la grossesse. (AE)

3.5. Quelle est la conduite thérapeutique à tenir chez une femme enceinte non encore traitée ?

Il s'agit le plus souvent de patientes dont l'infection VIH est découverte à l'occasion du dépistage du premier trimestre de grossesse. Parfois il s'agit de patientes en rupture de traitement. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible. Pour les cas particuliers, voir ci-dessous les sections primo-infection, VIH-2 et « HIV controller » VIH-1.

Patientes naïves de traitement ARV

On recommande de privilégier un schéma de première intention comportant 2 INTI + DRV/r ou DTG ou RAL (cf. Tableau).

Une association 2 INTI + RPV peut être discutée, mais il n'y a pas de données sur l'instauration d'un traitement ARV avec RPV pendant la grossesse.

Il faut tenir compte du contexte médical, et du bilan pré-thérapeutique (cf. prescription traitement ARV adulte) mais aussi du contexte personnel, psychologique, social et discuter avec la femme des avantages/inconvénients des différentes options (qualité des données de sécurité, nombre de prises et de comprimés, taille des comprimés, effets secondaires possibles).

Patientes en arrêt de traitement

Le choix du traitement reposera sur une analyse avec la patiente des motifs d'arrêt, la tolérance, l'historique des traitements ARV, le génotype de résistance. Un soutien par une association et/ou des séances d'ETP peuvent aider.

Propositions de recommandations

- Privilégier un schéma de première intention comportant 2 INTI + DTG ou RAL ou DRV/r.
- Débuter le traitement le plus précocement possible pendant la grossesse. (Grade A)
- Choisir le traitement ARV en fonction du bilan virologique et génotypique, au mieux selon les recommandations détaillées au 3.2., sauf cas particuliers détaillés ci-dessous (prise en charge tardive, immunodépression avancée). (Grade B)

3.5.1. Quel traitement antirétroviral initier en cas de prise en charge tardive au cours de la grossesse ?

On considère que la prise en charge est tardive si elle a lieu à la fin du 2^e trimestre (après 24 SA) ou au 3^e trimestre. Il faut tenir compte de l'âge gestationnel précis, mais aussi du contexte immuno-virologique et obstétrical, qui conditionne la possibilité d'obtenir un succès virologique avant l'accouchement.

Le risque de TME est majeur si l'accouchement est proche (terme avancé ou menace d'accouchement prématuré).

La principale raison de prise en charge tardive est une découverte tardive de l'infection VIH liée à un défaut d'accès au suivi prénatal. Il peut aussi s'agir d'une PVVIH en errance de soins ou d'une primo-infection pendant la grossesse.

Le traitement ARV doit être débuté rapidement, avec un accompagnement adapté renforcé de la femme (cf. 5.) en mettant en place les autres mesures de prévention adaptées (cf. section 6. pour la place de la césarienne programmée, la perfusion de ZDV, le TPE renforcé chez le nouveau-né). En règle générale, le traitement sera débuté avant de disposer de l'ensemble du bilan pré-thérapeutique, notamment le génotype de résistance et la recherche de l'allèle HLA B*5701.

- Le traitement de première intention est DTG + TDF/FTC qui remplit les conditions de diminution rapide de la CV et de simplicité.
- Les alternatives sont RAL + TDF/FTC ou BIC/TAF/FTC (qui présente un avantage de petite taille de comprimé, mais pour lequel il n'y a pas de données sur son utilisation pendant la grossesse).
- La composante INTI peut être ABC/3TC si on dispose d'un résultat négatif de la recherche d'allèle HLA B*5701 et en l'absence connue de co-infection VHB.

Traitement débuté à l'accouchement

Le risque de TME est majeur si l'accouchement est proche (terme avancé ou menace d'accouchement prématuré) chez une femme non traitée.

En cas d'arrivée en travail (ou de rupture des membranes), il faut assurer une prophylaxie pré- et post-exposition renforcée. Les traitements validés par des essais randomisés [155] sont la ZDV IV intrapartum, l'administration de NVP monodose chez la mère, et le renforcement de la prophylaxie néonatale (cf. 7.).

Un traitement ARV doit être débuté chez la mère le plus rapidement possible, pour un impact éventuel sur la TME et pour traiter la mère en évitant les résistances liées à une monodose de NVP. Le choix de TDF/FTC + DTG ou RAL repose sur les études réalisées au 3^e trimestre de grossesse (cf. ci-dessus).

Proposition de recommandations

En cas de début tardif du traitement ARV (après 24 SA), celui-ci doit débuter sans délai et permettre la décroissance la plus rapide possible de la charge virale.

- Le schéma thérapeutique recommandé dans ce contexte est une combinaison de 2 INTI (TDF/FTC ou TDF + 3TC) + 1 INI (DTG ou RAL). (Grade A)
- En cas de traitement d'urgence en cours de travail ou à membranes rompues, ajouter à ce schéma thérapeutique de la NVP en monodose ainsi qu'une perfusion de ZDV. (Grade A)

3.5.2. Quel traitement antirétroviral initier en cas de primo-infection au cours de la grossesse ?

Le risque de transmission est très élevé, compte tenu du haut niveau de charge virale. Cette situation impose la mise en place immédiate d'une combinaison ARV puissante, sans attendre le résultat de l'ensemble du bilan pré-thérapeutique (Cf. chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH»). La prise en charge globale rapprochée de la femme est particulièrement recommandée dans de telles situations.

Proposition de recommandations

En cas de primo-infection au cours de la grossesse, le traitement ARV doit être débuté sans délai et a pour objectif de permettre la décroissance la plus rapide possible de la charge virale.

Le schéma thérapeutique recommandé dans ce contexte est une combinaison de 2 INTI (TDF/FTC ou TDF + 3TC) + 1 INI (DTG ou RAL). (Grade B)

3.5.3. Quel traitement antirétroviral et quelles prophylaxies anti-infectieuses initier en cas d'immunodépression avancée au cours de la grossesse ?

En cas de grossesse chez une femme non traitée ayant un déficit immunitaire sévère, l'introduction du traitement est urgente pour la santé de la mère et pour la prévention de la TME. Cette situation peut nécessiter le recours à une combinaison ARV puissante comme en cas de primo-infection, un bilan de la situation personnelle (sociale, familiale, psychologique) avec un accompagnement renforcé après l'initiation du traitement ARV. Elle doit être précédée de la même évaluation que celle recommandée en dehors de la grossesse, avec en particulier la recherche d'infections opportunistes.

Le cotrimoxazole présente un risque tératogène potentiel au 1^{er} trimestre en raison de l'action antifolique du triméthoprime, toutefois une méta-analyse n'a pas montré d'augmentation des malformations en utilisation clinique [156].

Devant un déficit immunitaire profond, il existe un risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) lors de l'introduction du traitement ARV, qui peut entraîner un risque d'issue de grossesse défavorable, notamment de mort fœtale in utero [157].

Propositions de recommandations

- En cas de d'immunodépression avancée (lymphocytes T CD4 sanguins <200/μL) au cours de la grossesse, débiter le traitement ARV sans délai pour permettre la décroissance la plus rapide possible de la charge virale.
- Chez une PVVIH naïve de traitement, le traitement de première intention est une combinaison de 2 INTI (TDF/FTC ou TDF + 3TC) + 1 INI (DTG ou RAL). (Grade B)
- Réaliser le bilan des infections opportunistes selon les recommandations usuelles hors grossesse, avec une attention particulière aux infections opportunistes potentiellement plus fréquentes et/ou sévères pendant la grossesse : CMV, tuberculose, toxoplasmose. (AE)
- Renforcer la surveillance fœtale du fait de risques pour l'issue de la grossesse et le fœtus en cas de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS). (Grade C)
- Réaliser une prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose en cas de lymphocytes T CD4 sanguins <200/μL ou <15%. (Grade A)

- Le cotrimoxazole peut être utilisé ; il existe un risque tératogène, donc si le traitement est nécessaire au 1^{er} trimestre pour la santé de la FVVIH, il faut supplémenter en acide folinique 5 mg/j et réaliser un suivi échographique fœtal. (AE)
- La pentamidine n'est pas recommandée. (AE)

3.5.4. Quel traitement en cas de co-infection avec le VHB ou le VHC pendant la grossesse ?

La coinfection est définie par une virémie positive pour le VHC et par un Ag HBs+ ou Ac anti-HBc+ isolé avec ADN VHB positif.

Proposition de recommandations

En cas de co-infection avec le VHB :

- Le traitement ARV doit comporter du tenofovir (TDF ou TAF) actif sur les 2 virus. (Grade A)
- Une sérovaccination anti-VHB du nouveau-né doit être réalisée en salle de naissance. (Grade A)

En cas de co-infection avec le VHC :

- Le traitement du VHC doit être réalisé si possible avant la grossesse, ou à défaut après, afin d'obtenir l'éradication du VHC. (Grade A)
- Si la grossesse est découverte en cours de traitement anti-VHC, la décision de la poursuite du traitement sera discutée en RCP. Le choix du traitement ARV devra prendre en compte les interactions pharmacologiques éventuelles. (AE)

En cas de perturbations du bilan hépatique ou de cirrhose associée, il faut tenir compte de l'hépatotoxicité des médicaments dans le choix des ARV. (AE)

3.5.5. Quand et quel traitement antirétroviral initier chez une femme enceinte « HIV-controller » ?

Dans ce cas particulier à faible risque de transmission, il est envisageable de réduire l'exposition du fœtus aux ARV in utero et en postnatal. Étant donné que les toxicités les mieux décrites à ce jour concernent les INTI, une approche est de limiter l'exposition à cette classe. Les monothérapies d'IP ont été étudiées par des essais thérapeutiques pendant la grossesse [158, 159], avec un bon contrôle virologique chez les PVVIH ayant une histoire de bon contrôle virologique et il existe de rares données observationnelles concernant les bithérapies actuelles [154, 160].

Proposition de recommandations

Le moment d'initiation du traitement ARV chez une femme « HIV controller » doit être discuté au cas par cas, et initié au plus tard à 28 SA. (Grade C)

Le schéma thérapeutique recommandé sera discuté en RCP, avec la possibilité de demander l'avis d'un expert de la cohorte ANRS MIE CODEX, et pourra comporter :

- Soit une monothérapie de DRV + RTV 600/100mg BID. (Grade C)
- Soit une bithérapie DTG/3TC ou DRV + RTV 600/100mg BID + 3TC. (AE)
- Soit une trithérapie selon les recommandations générales (cf. 3.2). (AE)

3.6. Quel est le suivi virologique du traitement antirétroviral pendant la grossesse ?

Il est démontré que le monitoring de la charge virale est un outil pour améliorer le succès virologique pendant la grossesse [161]. Toutefois, il n'existe pas de données permettant de déterminer la fréquence optimale de cette surveillance.

Proposition de recommandations

- L'ARN VIH plasmatique doit être suivi de façon mensuelle à partir du début du 2^e trimestre. (Grade C)
- La surveillance peut-être plus rapprochée en cas de début tardif du traitement ARV au 3^e trimestre ou de non-contrôle virologique en fin de grossesse. (Grade C)

3.7. Quel est le suivi pharmacologique du traitement antirétroviral pendant la grossesse ?

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est un outil pour optimiser le traitement, qui, bien que ce ne soit pas prouvé par la littérature scientifique, a sa place pendant la grossesse où un sous-dosage peut avoir des conséquences sur le risque de transmission mère-enfant [162]. Les indications retenues sont les situations pour lesquels il est démontré qu'il existe un risque de sous-dosage lié aux modifications physiologiques de la grossesse.

3.7.1. Considérations pharmacologiques au cours de la grossesse

La variabilité de l'exposition aux ARV au cours de la grossesse est majoritairement liée aux modifications physiologiques et/ou biochimiques et plus rarement la conséquence d'une interaction avec des prescriptions spécifiques à la grossesse qu'il conviendra néanmoins de surveiller. [163, 164] [165].

D'une manière générale, les changements physiologiques qui s'opèrent pendant la grossesse peuvent influencer sur la pharmacocinétique des médicaments au niveau de leur absorption, distribution, métabolisme et excrétion, et le plus souvent conduisent à une diminution de l'exposition aux médicaments. Dans le cas des ARV, ces modifications physiologiques entraînent une diminution des concentrations plasmatiques, pouvant être significative au 3^e trimestre. Cela concerne majoritairement les IP, les INNTI et les INI et dans une moindre mesure le tenofovir.

Cette diminution de l'exposition plasmatique est principalement due à une augmentation de la métabolisation hépatique des ARV du fait de l'imprégnation hormonale. En effet, on observe une augmentation des concentrations en œstrogènes et progestérone au cours de la grossesse, responsable d'un phénomène d'induction enzymatique affectant les enzymes hépatiques impliquées dans la métabolisation des ARV (hors INTI), notamment le CYP3A4, le CYP2C9, et les UGT. D'autres modifications physiologiques telles que la diminution de la motilité intestinale, peuvent impacter l'exposition, la vitesse d'absorption et la concentration maximale.

L'augmentation du volume de distribution, parfois évoquée, est consécutive à une augmentation du volume plasmatique ou encore au placenta, et peut impacter les médicaments hydrosolubles (INTI) mais en pratique cette diminution n'est pas cliniquement significative. Enfin, l'hypoalbuminémie

observée au cours de la grossesse ne semble pas impacter les concentrations libres considérées comme pharmacologiquement actives, malgré une diminution de la concentration plasmatique totale ; ceci s'explique par le fait que les ARV présentent un faible coefficient d'extraction hépatique.

En résumé, c'est donc l'induction enzymatique qui est le principal phénomène responsable de la diminution significative des concentrations d'ARV au cours de la grossesse (i.e., IP, INNTI et INI).

Les données pharmacocinétiques des ARV recommandées préférentiellement ou en alternative au cours de la grossesse sont résumées dans les tableaux 1 et 2 (cf 3.2). La diminution de l'exposition n'a pas toujours une répercussion clinique significative, avec des C_{min} restant parfois au-dessus des cibles thérapeutiques fixées et conduit parfois à des recommandations spécifiques (surveillance pharmacologique, fréquence d'administration spécifique ou adaptation de posologie). Pour certains ARV comme les schémas à base de cobicistat (par exemple l'EVG), les données de pharmacocinétique ne sont pas favorables à leur utilisation au cours de la grossesse.

3.7.2. Autres facteurs de variabilité pharmacocinétique spécifique à la grossesse

3.7.2.1. Interactions médicamenteuses

Parmi les autres considérations à prendre en compte d'un point de vue pharmacologique sont celles liées aux interactions médicamenteuses dont les mécanismes sont similaires à ceux décrits pour les PVVIH hors grossesse (cf. annexe pharmacologie du chapitre « Initiation d'un premier traitement anti-rétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH ») et nécessitent la même vigilance. Néanmoins, certaines prescriptions spécifiques à la grossesse, peuvent impacter plus ou moins significativement l'exposition des ARV, et seront à surveiller plus particulièrement :

- La prise d'IPP : contre-indiquée avec la RPV (diminution significative de l'exposition), quelle que soit l'horaire de prise. Par conséquent, en cas de reflux invalidant, traiter par ranitidine ou remplacer la RPV.
- Une supplémentation en fer : pouvant diminuer l'exposition aux INI par chélation et nécessitant le plus souvent un décalage de prise avec les INI ou une prise concomitante au cours d'un repas riche en graisses. Une aide à la prescription est disponible et mise à jour régulièrement sur le site HIV Drug Interactions : https://www.hiv-druginteractions.org/prescribing_resources.
- De la même manière, ce risque de chélation et de sous exposition des INI se retrouve avec les antiacides ou compléments vitaminiques contenant des cations bi/tri-valents, à savoir Calcium, Magnésium, Aluminium, Zinc, susceptibles d'être prescrits en cours de grossesse.
- Surveiller la prise en automédication de phytothérapie pouvant également impacter certains ARV. En particulier, la prise de kaolin (contenant de l'aluminium), fréquemment consommé par les femmes enceintes originaires d'Afrique, pouvant diminuer l'absorption des ARV, notamment des INI par chélation, doit être évitée ou nécessite un décalage de prise.

L'indication à réaliser un dosage plasmatique des ARV, selon les recommandations habituelles, permettra de vérifier l'absence d'impact significatif et le bon respect des contraintes de prises.

3.7.2.2. Vomissements

En cas de vomissements, il convient d'analyser le contexte et donc l'étiologie : vomissements gravidiques du 1^{er} trimestre ou apparition de vomissements au 3^e trimestre pouvant correspondre à une complication gravidique (prééclampsie, stéatose hépatique aigue gravidique), intolérance au traitement, pathologie chirurgicale, médicale. Les traitements symptomatiques usuels des vomissements gravidiques (doxylamine, pyridoxine, métoclopramide, ondansétron, etc) sont utilisables.

En cas de vomissements fréquents et/ou répétés, l'absorption des ARV pourra être altérée. L'impact sur l'exposition des ARV dépend fortement de l'heure de survenue des vomissements par rapport à la dernière prise de l'ARV et est spécifique à chaque molécule.

Généralement, des vomissements survenant dans les 2 heures qui suivent la prise du traitement sont à risque d'impacter l'exposition plasmatique, nécessitant donc de reprendre l'ensemble du traitement. Néanmoins, certains ARV ont une absorption plus lente (i.e. INNTI, LPV), qui peut être impactée par des vomissements survenant jusqu'à 3 ou 4 heures après la prise.

En revanche, si les vomissements surviennent au-delà de 4 heures après la prise du ou des comprimé(s), le risque de sous exposition est moindre voire nul, donc il n'y a pas de nécessité de reprendre le traitement.

La réalisation d'un dosage plasmatique des ARV pourra être indiquée chez des personnes présentant des vomissements intenses et répétés pour rechercher un sous dosage et envisager une adaptation du traitement si besoin.

3.7.3. Indication du suivi thérapeutique pharmacologique et adaptation des posologies

Le STP des ARV est recommandé et réalisé dans un certain nombre d'indications dans le cadre de la prise en charge du VIH, à appliquer de manière similaire au cours de la grossesse (cf. annexe pharmacologie du chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH »).

Compte tenu de l'importante variabilité interindividuelle de leur pharmacocinétique et de la diminution parfois significative des concentrations plasmatiques observée au cours du 3^e trimestre de la grossesse, le STP peut être proposé en pratique clinique pour identifier rapidement un sous dosage et optimiser l'efficacité du traitement tout en minimisant le risque potentiel de toxicité pour la mère et le fœtus.

La réalisation d'un dosage plasmatique est fortement recommandée pour les ARV dont l'exposition peut être affectée significativement au cours du 3^e trimestre, à savoir les IP, la RPV et certains INI (cf. tableau 1 au 3.2). La détermination de la concentration libre, souvent évoquée comme plus pertinente, n'est pas accessible en pratique clinique dans tous les centres. Ainsi, c'est la concentration plasmatique totale qui reste recommandée et sera interprétée en tenant compte du contexte individuel.

Ce sont généralement les concentrations résiduelles qu'on dose.

Idéalement, pour une interprétation optimale de la concentration plasmatique, le STP chez une femme enceinte doit surtout reposer sur une évaluation individuelle. Ainsi, la concentration plasmatique doit être rapportée à une concentration efficace pré-grossesse si le traitement était déjà en cours. Si le traitement est instauré en cours de grossesse, un dosage à l'état d'équilibre après l'instauration est conseillé pour avoir une concentration de référence. Si le traitement est commencé tardivement, il conviendra de se focaliser sur les situations spécifiques ou inattendues (échec ou toxicité non expliquée).

En cas de sous-dosage, il conviendra dans un 1^{er} temps de vérifier le respect des bonnes règles de prescription (i.e., prise alimentaire pour la RPV, prise bi-quotidienne pour le RAL), vérifier une inobservance ponctuelle, demander un prélèvement de contrôle.

La prise avec l'alimentation est parfois conseillée, bien que non obligatoire, et peut dans ce cas être un levier d'optimisation de la biodisponibilité pour certaines molécules ; c'est le cas par exemple pour le DRV/r, les INI et le TDF.

La significativité d'un sous dosage confirmé, en cas de charge virale plasmatique contrôlée, sera appréciée par le pharmacologue en prenant en compte le statut virologique et les antécédents du patient dans le cadre d'un dialogue clinico-biologique concerté et pourra conduire :

- à une surveillance viro-pharmacologique rapprochée dans un 1^{er} temps
- à une augmentation de posologie si elle est justifiée avec un contrôle de la concentration à l'état d'équilibre, variable entre 7 et 21 jours selon l'ARV.

Une adaptation de posologie n'est donc pas réalisée de manière systématique, à l'exception du DRV/r au début du 3^e trimestre (Cf. tableau ARV grossesse).

Particularités pour les traitements long-acting :

Si le projet de grossesse est anticipé, il faut conseiller l'arrêt du CAB LP + RPV LP au mieux 6 mois avant la grossesse, et réaliser un relais par un traitement oral 2 mois après la dernière injection ou guidée par le STP (concentrations de CAB et RPV inférieures au seuil d'alerte, soit 1120 ng/mL et 32 ng/mL, respectivement (cf. recos AC43 ANRS-MIE).

En cas de découverte d'une grossesse en cours de traitement, un suivi des concentrations plasmatiques est conseillé que le traitement soit maintenu (documentation et suivi avec l'évolution du poids) ou arrêté (suivi de la décroissance des concentrations plasmatiques compte tenu de la longue demi-vie d'élimination des deux composés sous cette forme galénique). La fréquence du suivi sera déterminée au cas par cas en fonction du contexte et discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Proposition de recommandations

Un suivi thérapeutique pharmacologique du traitement antirétroviral (STP) pendant la grossesse est recommandé dans les situations suivantes (Grade C) ;

- Échec virologique (indications habituelles du STP).
- Vomissements intenses ou répétés ou d'intolérance.
- Traitement par RPV, DOR ou par tout INI: dosage au 3^e trimestre.
- Traitement par DRV/r à la posologie de 800/100 mg si cette posologie est maintenue : dosages au 2^e et 3^e trimestre.
- Poursuite au long cours d'une bithérapie: dosages au 3^e trimestre.
- En cas de grossesse survenant sous CAB LP + RPV LP.

3.8. Quelle est la conduite à tenir en cas d'échec virologique pendant la grossesse ?

En cas de charge virale maternelle >50 copies/mL sous traitement, les raisons doivent être analysées avec la patiente, comme en dehors de la grossesse : observance, tolérance, interactions médicamenteuses (y compris plantes, argile, kaolin...) ou résistance du virus. Un contrôle doit être fait sans tarder, avec dosage des ARV et test génotypique de résistance demandés en urgence.

S'il s'agit d'un simple blip avec contrôle <50 copies/mL, le traitement ARV peut être maintenu.

Sinon, le traitement maternel devra être modifié ou intensifié selon les résultats en suivant les recommandations hors grossesse (cf. chapitre « Adaptation du traitement ARV en situation d'échec virologique chez l'adulte vivant avec le VIH»). Tous les médicaments ARV sont utilisables, à valider en RCP. La surveillance ultérieure de la charge virale doit être rapprochée et la conduite à tenir périnatale adaptée.

Selon les problèmes d'observance rencontrés (difficulté de prise liée au secret ou à la non-compréhension de l'indication, contexte de vie défavorable, souffrance psychologique...), il est utile d'impliquer un professionnel formé à l'éducation thérapeutique, psychologue, assistante sociale, sans oublier le milieu associatif (cf. 5.), médiateurs de santé. On peut parfois envisager l'hospitalisation pour grossesse à risque, à domicile ou conventionnelle.

L'enfuvirtide, associé à un traitement optimisé, est une option possible dans des cas bien particuliers, par exemple en cas de nécessité d'intensification rapide et/ou de difficultés de prise orale de causes diverses. La réalisation des injections entraîne l'administration du traitement ARV sous contrôle infirmier.

Proposition de recommandations

L'échec virologique comporte un risque de transmission mère-enfant, donc une attitude active est nécessaire en cas de découverte d'une charge virale maternelle >50 copies/mL :

- Un contrôle de l'ARN VIH plasmatique doit être réalisé au plus tard dans les 2 semaines pour différencier un échec virologique d'un simple blip. (AE)
- Les causes d'échec virologique doivent être analysées avec la patiente, comme en dehors de la grossesse : observance, tolérance, génotypage de résistance, dosages pharmacologiques (interactions médicamenteuses, supplémentation en minéraux, kaolin). (AE)
- Si le traitement doit être intensifié, tous les ARV peuvent être utilisés, la priorité étant le contrôle virologique. La décision doit être prise en RCP. (AE)
- La surveillance doit être rapprochée, d'autant plus que le terme de la grossesse est proche. (AE)
- Une surveillance à domicile ou une hospitalisation peuvent être envisagées. (AE)

3.9. Quelle est la conduite à tenir en cas de vomissements pendant la grossesse ?

En cas de vomissements, il peut s'agir d'une intolérance au traitement, mais aussi de vomissements gravidiques, d'une complication de la grossesse ou d'une pathologie intercurrente médicale ou chirurgicale.

Les vomissements gravidiques surviennent au premier trimestre et sont généralement résolutifs au cours du 3^e mois. Le plus souvent, il n'est pas nécessaire de changer le traitement ARV.

Les aspects pharmacologiques sont détaillés ci-dessus (cf. 3.7.2)

Proposition de recommandations

En cas de vomissements, il faut distinguer une intolérance au traitement, de vomissements gravidiques ou d'une complication de la grossesse, d'une pathologie médicale ou chirurgicale :

- Rechercher la cause des vomissements. (AE)
- Les antiémétiques peuvent tous être utilisés, à commencer par l'association fixe doxylamine 10 mg / pyridoxine 10 mg. (Grade B)
- Vérifier les concentrations plasmatiques des ARV. (AE)
- Changer le traitement ARV si une autre cause n'est pas trouvée. (AE)

3.10. Quelle est la conduite à tenir en cas de cytolysse hépatique pendant la grossesse ?

L'élévation des transaminases est majoritairement due à des causes obstétricales ou intercurrentes : une complication de la grossesse (cholestase gravidique, prééclampsie, stéatose hépatique aiguë gravidique), une hépatite virale (virus des hépatites, CMV, EBV, HSV...), une pathologie médicale ou chirurgicale (lithiase). Les toxicités médicamenteuses peuvent être dues aux ARV mais aussi à d'autres thérapeutiques ou automédication (paracétamol notamment). La plupart des ARV peuvent avoir des effets secondaires hépatiques, toutefois les cytolyses pendant la grossesse ont surtout été décrites avec les IP/r.

Proposition de recommandations

L'élévation des transaminases peut être due à des causes obstétricales ou intercurrentes, ainsi qu'à une toxicité médicamenteuse due aux ARV ou d'autres thérapeutiques.

- Rechercher la cause : prééclampsie, cholestase gravidique, hépatite, lithiase, médicament hépatotoxique dont le paracétamol. (Grade B)
- Changer le traitement ARV seulement si une autre cause n'est pas trouvée et la cytolysse atteint ou dépasse 10x la limite supérieure. En particulier, un traitement à base d'IP/r doit être remplacé par un traitement à base d'INI. (AE)
- En cas d'insuffisance hépato-cellulaire, tout traitement devra être temporairement interrompu. (AE)

4. Quelles sont les particularités du traitement pendant la grossesse chez une femme vivant avec le VIH-2 ?

Le risque de TME du VIH-2 est plus faible que pour le VIH-1. Le taux de transmission est de 0,2% (95% CI 0,03 à 1,47%) en l'absence de traitement ARV dans une méta-analyse récente [166]. Dans la cohorte périnatale française antérieure à l'ère des traitements ARV hautement actifs (la majorité des FVVIH-2 incluses ont reçu une prévention de la transmission par ZDV seule), le taux de TME du VIH-2 était de 0,34 % (0,04-1,23) avec 2 cas rapportés parmi 585 couples mère/enfant: un cas de primo-infection maternelle non traitée et une transmission postnatale (vraisemblablement par l'allaitement) chez une femme très immunodéprimée et en défaut de traitement [167].

Les recommandations de prévention de la transmission mère-enfant (PTME), de surveillance du traitement ARV et de soins pendant la grossesse et le post-partum suivent les mêmes principes que ceux appliqués pour les infections par le VIH-1, mais doivent être adaptées aux spécificités du VIH-2 [168]. Il faut tenir compte du fait que la charge virale VIH-2 est à considérer comme élevée pour des valeurs beaucoup plus basses que VIH-1 (une valeur de charge virale plasmatique VIH-2 ayant la même signification qu'aurait 30 fois cette valeur pour VIH-1).

Toutes les recommandations pour VIH-1 (cf ; 3.1 à 3.10) s'appliquent pour VIH-2 hormis les spécificités ci-dessous.

4.1. Quand initier le traitement ARV pour le VIH-2 au cours de la grossesse ?

La conduite à tenir doit tenir compte de la nécessité ou non d'un traitement au long cours pour la PVVIH-2 et du risque de TME. Ainsi, il est parfois envisageable de réduire la durée de l'exposition pendant la grossesse. Dans tous les cas, un avis d'expert est recommandé en cas de grossesse chez une FVVIH-2.

Proposition de recommandations

- S'il existe une indication de traitement pour la femme elle-même (cf. « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH », rubrique VIH-2) en même temps que pour la PTME, celui-ci doit être débuté le plus précocement possible. (Grade A)
- En l'absence d'indication pour la femme elle-même (en cas d'infection asymptomatique avec de façon spontanée, stable et vérifiée, un nombre de CD4 >500/ μ L avec diminution de CD4 de moins de 30 cellules par an, et une charge virale VIH-2 indétectable) un traitement est toujours recommandé pour la PTME, initié au début du 3^e trimestre de grossesse (plus précocement en cas de risque d'accouchement prématuré). (Grade C)

4.2. Quel traitement ARV utiliser pour le VIH-2 au cours de la grossesse ?

Le choix des ARV doit prendre en compte les caractéristiques du VIH-2 (cf. chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux » et chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH ») :

- Sa résistance naturelle aux INNTI, ainsi qu'aux inhibiteurs de fusion (enfuvirtide) et d'attachement (FTR).
- Sa moindre sensibilité aux IP autres que LPV et DRV, par rapport à celle observée pour VIH-1 : c'est donc le DRV qui doit être privilégié.
- Sa sensibilité à l'ensemble des INI, similaire à celle du VIH-1.
- Le risque élevé d'émergence de mutations de résistance en cas de défaut d'observance, de vomissements répétés ou d'interaction médicamenteuse diminuant les concentrations plasmatiques des ARV.

Proposition de recommandations

- Prescrire systématiquement un traitement ARV en cas d'infection maternelle par le VIH-2.
- Le choix des ARV doit être discuté en RCP.
- Prescrire en première intention (Grade B), dès lors qu'il y a une indication de traitement pour la femme elle-même, une combinaison associant :
 - 2 INTI :
ABC/3TC (en l'absence d'allèle HLA B*5701 ou de co-infection VHB)
ou
TDF/FTC ou TDF + 3TC
 - et un 3^e agent :
un IP : DRV/r
ou
un INI : DTG ou RAL
- La ZDV peut être utilisée en alternative à l'ABC ou au TDF en cas de résistance. (Grade B)
- Le VIH-2 est naturellement résistant aux INNTI, et a une moindre sensibilité à l'ATV, qui ne doivent donc pas être utilisés en alternative. (Grade B)
- Dans le cas d'une femme n'ayant pas d'indication thérapeutique pour elle-même (cf. 4.1) une monothérapie par DRV/r est envisageable avec l'objectif de limiter l'exposition du fœtus aux analogues nucléosidiques. (Grade C)

La surveillance du traitement doit être la même que celle recommandée dans le cadre des grossesses chez les femmes infectées par VIH-1. Elle sera rapprochée en cas de charge virale maternelle détectable (>40 copies/mL). L'observance doit également être surveillée de manière rapprochée, en raison du risque de multirésistance du fait du nombre limité d'ARV efficaces.

4.3. Quelles sont les conduites à tenir à l'accouchement et en post partum chez une femme vivant avec le VIH-2 ?

Proposition de recommandations

- Les indications de la césarienne programmée et de la perfusion de ZDV au moment du travail sont les mêmes que pour l'infection à VIH-1 : charge virale non contrôlée en fin de grossesse (36 SA). Etant donné que la valeur de charge virale VIH-2 a la même signification qu'aurait 30 fois cette valeur pour VIH-1, une valeur de charge virale plasmatique VIH-2 supérieure au seuil de détection est en soi une indication de césarienne programmée et de perfusion de ZDV. (AE)
- Le traitement ARV peut être arrêté après l'accouchement en l'absence persistante d'indication pour la patiente elle-même, sauf en cas d'allaitement au sein (cf. section allaitement). (AE)

5. Quel est le parcours de soins d'une femme vivant avec le VIH pendant la grossesse ?

5.1. Quel est le suivi clinique pendant la grossesse ?

La grossesse chez la FVVIH reste une grossesse à risque, du fait notamment :

- des conséquences possiblement graves d'un échec virologique maternel sur la transmission mère-enfant,
- des complications obstétricales possibles notamment d'accouchement prématuré,
- de la toxicité potentielle des ARV chez la mère et pour l'enfant à naître,
- du choix du mode d'accouchement et des conduites obstétricales en fonction de la situation immunovirologique en fin de grossesse,
- de la situation psycho-sociale parfois difficile de ces femmes, sachant que la grossesse est une période particulière de fragilité psychique pour la femme, notamment pour celles dont la découverte de la séropositivité a lieu au moment de la grossesse.

5.1.1. Quel suivi clinique (dont place de l'HDJ) pendant la grossesse ?

Un suivi pluridisciplinaire est recommandé, en milieu hospitalier, impliquant médecin spécialiste de l'infection VIH, obstétricien référent, virologue, pharmacologue autant que possible et en fonction des besoins : sage-femme, psychologue, service social, intervenant en éducation thérapeutique, ... Un entretien avec le pédiatre qui prendra en charge l'enfant sera proposé si possible ainsi qu'un recours aux associations de patient(e)s qui apportent souvent une aide et un soutien précieux.

Des consultations avec le médecin spécialiste du VIH et l'obstétricien sont recommandées en préconceptionnel (cf 1.) au 1^{er} trimestre puis tous les mois à partir du 2^e trimestre de grossesse.

Ces consultations de suivi de grossesse permettent de faire le point sur le traitement ARV, son observance et sa tolérance, sur d'éventuelles difficultés liées à la grossesse (nausées/vomissements, anorexie, complications obstétricales, ...) et/ou au contexte de vie (isolement, dépression, souffrance psychique, précarité sociale et matérielle, non partage du diagnostic VIH avec le futur père et/ou l'entourage, ...) susceptibles de fragiliser le suivi du traitement. Les médecins doivent informer les femmes et répondre à leurs questions sur l'intérêt et les modalités du traitement ARV, les motifs d'éventuels modifications de traitement ou de posologie, mais aussi sur les autres mesures de prévention de la TME, telles que le mode d'accouchement et d'allaitement, le traitement et le suivi du nouveau-né, ainsi que les possibles effets indésirables. Il est important de s'assurer de la bonne compréhension des décisions et de leur acceptation par la femme.

Il faut encourager les femmes qui n'ont pas révélé leur séropositivité VIH au père de l'enfant à le faire en les accompagnant dans cette démarche. En effet, outre les répercussions possibles du secret sur la vie de couple et la santé psychique de la femme qui en porterait alors seule le fardeau, la loi du 4 mars 2002 en renforçant la notion d'autorité parentale partagée reconnaît les droits du père autant que ceux de la mère à connaître et consentir aux traitements et soins apportés à l'enfant.

Les consultations avec le médecin prenant en charge l'infection VIH peuvent être plus précoces ou plus rapprochées en fonction de la situation clinique, immunovirologique ou thérapeutique : découverte de l'infection VIH en début de grossesse ou primo-infection, immunodépression sévère, nécessité de modifier la combinaison ARV pour un traitement plus adapté à la grossesse, difficultés d'observance, complications obstétricales, ... Dans les situations d'échec virologique au cours de la grossesse, il est urgent de mettre en place un soutien à l'observance avec des séances d'ETP, proposer une hospitalisation de jour pour réaliser un bilan complet médical et psycho-social, voire une hospitalisation conventionnelle en médecine ou en maternité.

Il convient de prescrire une supplémentation en acide folique au 1^{er} trimestre si cela n'a pas été fait en pré-conceptionnel, une supplémentation en vitamine D 100 000 UI orale à chaque trimestre et du fer en cas d'anémie et/ou de carence documentée (ferritinémie <30 µg/L), en étant vigilant aux interactions possibles entre les ions Fe⁺⁺ et les INI.

Les vaccinations recommandées chez les femmes enceintes, indépendamment du statut VIH, sont :

- contre le Covid-19 et contre la grippe saisonnière quel que soit le terme de la grossesse car elles ont plus de risque de développer une forme grave [169].
- Depuis le 07/04/22 la HAS recommande la vaccination contre la coqueluche à chaque grossesse, au 2^e ou 3^e trimestre de grossesse (idéalement entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée) pour assurer une protection optimale transplacentaire du nouveau-né par les anticorps maternels [170]. Elle se fait avec les vaccins non-vivants tétravalents disponibles à ce jour en France.
- Les vaccins vivants doivent être programmés en post-partum, notamment contre la rubéole et la varicelle en l'absence d'immunité.

Le suivi de ces grossesses est le plus souvent réalisé en consultation externe mais le recours à un Hôpital de Jour (HDJ) peut être pertinent pour organiser sur un même temps le suivi clinique, biologique, éducatif, psychologique et social, notamment dans les situations les plus complexes.... Il présente l'avantage de faciliter l'accès aux différents professionnels pour les femmes et la communication entre ces différents intervenants, tout en valorisant cette prise en charge auprès des institutions.

5.1.2. Quelle place des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), de l'accompagnement psychologique, social, soutien par les pairs ?

Ces grossesses à risques nécessitent une bonne coordination entre les différents intervenants pour sécuriser le parcours de la femme enceinte du début de sa grossesse à l'accouchement ainsi que la prise en charge du nouveau-né.

Un suivi pluridisciplinaire hospitalier est recommandé du fait de la spécificité de ces grossesses mais les services d'infectiologie VIH, de virologie, d'obstétrique et de pédiatrie ne sont pas toujours regroupés sur les mêmes sites. La communication entre les professionnels concernés est donc fondamentale, à minima par courriers pour établir la traçabilité et l'échange d'informations en temps réel afin de ne pas retarder d'éventuelles prises de décisions.

Il est recommandé d'organiser des RCP, présentes ou en visio-conférences selon les possibilités des centres, pour :

- Faire le point sur le suivi conjoint obstétrical et VIH au cours de la grossesse
- Questionner le choix du traitement ARV pour la femme, notamment dans les situations complexes : traitement ARV recommandés pour la grossesse non possibles, prise en charge tardive, primo-infection au cours de la grossesse, relais de traitements injectables (cf 3.)

- Y'a-t-il des pertues de vue ou rendez-vous manqués, des difficultés avec le traitement ARV susceptibles d'impacter son efficacité ? : vomissements de la grossesse, effets indésirables, difficultés d'observance, ... voire une véritable situation d'échec virologique, nécessitant une concertation entre cliniciens, virologues, pharmacologues, sans oublier les psychologues, les médiateurs culturels).
- Y'a-t-il des complications de la grossesse telles qu'une rupture prématurée des membranes, menace d'accouchement prématuré, cytolyse hépatique, qui nécessitent une concertation avec l'infectiologue sur la conduite à tenir et parfois une adaptation du traitement ARV de la femme ?
- Y a-t-il des gestes envisagés tels qu'une amniocentèse / biopsie de trophoblaste, cerclage, version par manœuvres externes ?

Acter les décisions collégiales prises en fin de grossesse (autour de 36 SA) sur :

- Le mode d'accouchement : césarienne programmée ou voie basse possible, laissant le choix final à la décision obstétricale.
- L'indication ou non d'une perfusion de ZDV.
- L'autorisation ou non de maturation-déclenchement.
- L'autorisation et les modalités de l'allaitement au sein (cf 8.).
- Le choix du traitement post-natal de l'enfant.
- Le traitement ARV post-partum et le choix de contraception prévus pour la mère.

Ces RCP doivent faire l'objet d'une trace écrite et datée car les décisions peuvent évoluer dans certaines situations. L'idée principale est que le suivi de ces grossesses ne soit pas dissocié entre les différents intervenants mais que chaque situation fasse l'objet de concertations pluridisciplinaires pour des décisions partagées dans l'intérêt de la femme et de son enfant.

Les enjeux de la grossesse chez la femme infectée par le VIH sont certes médicaux, pour elle-même et l'enfant à naître mais aussi psycho-sociaux pour lui permettre d'accueillir son enfant dans les meilleures conditions possibles sur le plan matériel (hébergement, situation administrative, sécurité alimentaire, ...) et psychologique. Cet accompagnement psycho-social doit être proposé au sein des services médicaux, mais aussi et de façon complémentaire par les associations de patients et les pairs, de façon adaptée à chaque situation individuelle. Les structures associatives spécialisées sont un relais important « hors les murs » pour accompagner ces femmes qui ont souvent des difficultés liées à l'isolement, subissent parfois des violences physiques et psychologiques, vivent dans la précarité, ... autant de situations qui rendent plus difficile le maintien dans le soin et la projection dans l'avenir, la grossesse étant souvent une période de vulnérabilité supplémentaire.

5.1.3. Préparation de la prise en charge post natale, allaitement et suivi de l'enfant

Au cours de la grossesse, et dans tous les cas avant l'accouchement, il est indispensable d'aborder avec la femme son suivi post natal et celui de son enfant :

Concernant la femme :

La question de son traitement ARV en post-partum doit être envisagée avant l'accouchement : de principe un traitement doit être maintenu, à l'exception de rares situations comme les femmes infectées par le VIH-2 (cf 4.) ou HIV controllers (cf 3.5.5), pour lesquelles la seule indication de traitement serait la PTME. Selon les situations le même traitement pourra être poursuivi ou modifié soit pour reprendre le traitement ARV antérieur à la grossesse si celui-ci avait été modifié à cette occasion, soit pour une

autre association (problèmes de tolérance, simplification des prises, allègement, interactions avec la contraception, ...). Cette éventuelle modification doit être abordée et expliquée avec la patiente avant l'accouchement.

Il est aussi recommandé :

- d'organiser le suivi au long cours de l'infection VIH en programmant systématiquement une consultation de suivi au plus tard 2 mois après l'accouchement. Le médecin qui va suivre la mère doit penser à s'informer aussi de la santé de l'enfant et l'encourager à consulter en cas de symptômes inhabituels, tels qu'un retard de croissance ou de développement, des troubles du comportement pouvant évoquer une toxicité liée à l'exposition aux ARV in utéro,
- en cas de choix d'un allaitement au sein (cf 8.): insister sur l'importance de la prise régulière du traitement ARV, expliquer à la femme les notes d'information et le calendrier du suivi, avec contrôle mensuel de la charge virale VIH pendant la durée de l'allaitement ainsi qu'un rendez-vous au moins trimestriel avec son infectiologue. Lorsque l'allaitement artificiel est décidé, l'inhibition de la montée laiteuse par cabergoline sera à proposer après l'accouchement (en l'absence de contre-indication, HTA ou psychose),
- de proposer une aide à la révélation du diagnostic VIH au père de l'enfant si celle-ci n'a pas pu être faite pendant la grossesse,
- de prévoir le suivi gynécologique avec la consultation du post-partum dans les 2 mois qui suivent l'accouchement et le suivi ultérieur selon les recommandations,
- d'aborder la question de la contraception pour promouvoir celle-ci dans la prévention de grossesses rapprochées, vérifier l'absence d'éventuelles interactions avec le traitement ARV (cf 1.3.), interroger le souhait éventuel de futures grossesses,
- inciter la femme à se rapprocher des associations de PVVIH pour bénéficier de leur accompagnement, de leur écoute et répondre à leurs possibles interrogations.

Concernant la prise en charge de l'enfant et son suivi en pédiatrie :

L'entretien au cours de la grossesse avec le pédiatre qui prendra en charge l'enfant doit permettre de faire le point sur la situation du couple parental, les risques de transmission à l'enfant, le mode d'alimentation du nouveau-né et sa gestion en cas de choix d'allaitement au sein, le traitement préventif du bébé, l'échéancier de son suivi.

En raison de l'infection VIH et des traitements ARV, la grossesse est à risque et nécessite une prise en charge multidisciplinaire par des équipes entraînées.

Le risque d'accouchement prématuré est élevé (15%) chez les FVVIH. Toutefois, aucune prévention n'est à ce jour disponible spécifiquement pour les FVVIH.

La prévention de la transmission mère-enfant du VIH nécessite une surveillance accrue de l'efficacité et tolérance du traitement ARV.

Le contexte de précarité affective et/ou socio-économique doit être pris en compte.

Il est recommandé de :

- Réaliser une consultation préconceptionnelle. (AE)
- Initier dès le début de la grossesse la discussion avec la femme enceinte, et le père s'il est présent et informé, sur le choix du traitement ARV, le risque de TME, le suivi de la grossesse et de l'enfant, le mode d'accouchement, le choix du mode d'allaitement pour favoriser l'adhésion au projet de soin. (AE)
- Encourager et aider pour révéler le statut VIH au co-parent s'il n'est pas informé et si la FVVIH en est d'accord. (AE)
- Réaliser un suivi multidisciplinaire rapproché de grossesse à risque, comprenant le dépistage du risque d'accouchement prématuré, une évaluation régulière (clinique et biologique), ainsi que des séances d'hospitalisation de jour pendant la grossesse si la situation obstétricale, les résultats immuno-virologiques, l'observance, ou la situation sociale le justifient. (AE)
- Réaliser un suivi mensuel de l'infection VIH et obstétrical à partir du début du 2^e trimestre. (AE)
- S'assurer de la traçabilité des différentes consultations et des décisions prises par l'ensemble des intervenants dans le suivi de la grossesse.
- Discuter en RCP de la prise en charge infectiologique et obstétricale, tracer de manière immédiatement accessible dans le dossier obstétrical les décisions concernant le mode d'accouchement, le traitement de la mère et la prophylaxie de la transmission virale choisie pour l'accouchement et l'enfant. (AE)
- Organiser si possible une rencontre entre un pédiatre référent et la femme enceinte en fin de grossesse pour anticiper les soins du nourrisson. (AE)
- Apporter une attention particulière à la confidentialité concernant le statut VIH, parfois non connu de l'entourage, y compris du père. (AE)
- S'appuyer sur les intervenants psycho-sociaux et les associations de patients pour accompagner les FVVIH. (AE)

5.2. Quel est le suivi biologique pendant la grossesse ?

Le calendrier de suivi usuel de la grossesse fait l'objet de recommandations de la HAS [26]. Les examens de suivi du traitement ARV sont habituels, à adapter au contexte de la grossesse, et dans des situations particulières, notamment en cas d'intolérance ou d'échec virologique, ainsi qu'en fonction des médicaments utilisés.

La surveillance de la charge virale plasmatique pendant la grossesse est associée à un meilleur contrôle virologique jusqu'à l'accouchement. La détection précoce d'un échec virologique permet le plus souvent de le corriger.

Proposition de recommandations

- Réaliser les examens usuels de la grossesse. (Grade C)
- Réaliser les examens recommandés dans le suivi d'un traitement ARV, en renforçant la surveillance de la charge virale et de la tolérance au traitement ARV pendant la grossesse. (Grade C)

Examens à prescrire dans le suivi de grossesse avec infection à VIH

Examens standards de début de grossesse : identiques à la population générale

- Groupe sanguin-Rh
- RAI
- Sérologies¹ : VHB, VHC, syphilis, toxoplasmose et rubéole en l'absence de sérologie positive antérieure (ou vaccination documentée pour la rubéole)
- Glycosurie, protéinurie
- Glycémie à jeun²
- NFS plaquettes, ferritinémie³
- TSH⁴
- Échographie du 1^{er} trimestre et dépistage de la trisomie 21 (facultatif, consentement)
- Si mère Rh-négatif, génotype RhD fœtal sur sang maternel

Bilan pré-thérapeutique : à réaliser si initiation de traitement pendant la grossesse ou à récupérer si patiente déjà suivie :

- Historique des traitements ARV reçus, des problèmes de tolérance ou d'inobservance
- Sous-populations lymphocytaires CD4/CD8, nadir de CD4
- ARN-VIH plasmatique (charge virale VIH) initial et son historique
- Tests génotypiques de résistance du VIH sur plasma (transcriptase inverse, protéase, intégrase) avec détermination du sous-type viral (pour VIH-2 examens virologiques dans un laboratoire de référence). Génotypage sur ADN si échec virologique ou interruption d'INNTI dans le passé, sans documentation préalable par un génotypage ARN sur plasma.
- Recherche de l'allèle HLA B*5701 avant prescription d'abacavir
- ASAT, ALAT, bilirubine⁵, créatininémie

Suivi mensuel standard :

- ARN-VIH plasmatique⁶
- NFS plaquettes
- ASAT, ALAT
- Glycosurie, protéinurie, dépistage des bactériuries
- Sérologie toxoplasmose si négative
- Sérologie rubéole jusqu'à 18 SA si négative

En fonction du contexte :

- HGPO 75g entre 24 et 28 SA²

¹ Pour le CMV, information de prévention recommandée, dépistage envisagé et pris en charge mais pas encore recommandé en France

² Si présence d'au moins 1 des critères suivants : âge maternel ≥ 35 ans, IMC ≥ 25 kg/m², ATCD de diabète chez les apparentés à un 1^{er} degré, ATCD personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale. A prescrire en cas de traitement avec IP/r ou INI

³ A titre de surveillance sous traitement ou pré-thérapeutique +/- associé à un risque de carence

⁴ sur facteur de risque d'hypothyroïdie (antécédent personnel ou familial 1^{er} degré de dysthyroïdie, maladie auto-immune, goitre, infertilité, fausses couches, âge > 35 ans, IMC ≥ 40)

⁵ Il est inutile au cours de la grossesse de réaliser un dosage des phosphatases alcalines ou un bilan lipidique à jeun car leur augmentation est physiologique (phosphatases alcalines, triglycérides) ou leur résultat ininterprétable au cours de la grossesse (cholestérol).

⁶ A rapprocher si modification de traitement, ARN VIH détectable, difficulté d'observance

- RAI aux 6^e et 8^e mois si Rhésus D négatif ⁷ ou si Rhésus D positif et ATCD transfusion
- Électrophorèse de l'hémoglobine si femme d'origine sub-saharienne
- Numération des lymphocytes CD4
- Mesures des concentrations plasmatiques d'ARV : en cas d'échec virologique, vomissements, doute sur l'observance ou de possibles interactions avec des traitements associés, en suivi (3^e trimestre) pour certains ARV (cf. 3.7)
- Test génotypique de résistance sur plasma en cas de CV détectable.

⁷ Sauf si génotypage RhD négatif sur sang maternel

6. Quelles sont les conduites à tenir obstétricales à tenir chez une femme enceinte vivant avec le VIH-1 ?

Avant l'ère des traitements ARV actifs, des moyens de prévention de la TME ont été validés par des essais randomisés et larges cohortes : la césarienne programmée, le traitement ARV intrapartum [3]. Des facteurs de risque de TME ont été décrits : la rupture prématurée des membranes et la durée de rupture, les manœuvres et gestes pendant la grossesse, notamment l'amniocentèse, le mode d'accouchement. Ces facteurs ne sont plus retrouvés en cas de succès virologique [171-173].

6.1. Quelles sont les indications de césarienne programmée en raison du VIH ?

La césarienne programmée est réalisée avant le travail et avant rupture des membranes. Le rôle protecteur de la césarienne programmée a été établi avant l'ère des multithérapies. En revanche, le risque de transmission en situation de succès virologique n'est pas lié au mode d'accouchement [174, 175]. Toutefois, il n'est pas possible de définir précisément un seuil de charge virale au-dessus duquel la césarienne programmée peut être bénéfique, ce qui explique la divergence entre les diverses recommandations : 50 copies/mL dans les recommandations britanniques [5], 1 000 copies/mL dans les recommandations américaines [1, 176].

Il convient de tenir compte du rapport bénéfice/risque, car la césarienne comporte des risques de morbidité, voire de mortalité, maternelle, lors de l'intervention et lors de grossesses ultérieures.

Les recommandations françaises depuis 2015 (rapport Morlat) distinguaient 3 situations : le succès virologique, l'échec avec une charge virale >400 copies/mL où une césarienne est recommandée à 38 SA et les situations intermédiaires où la charge virale plasmatique est entre 50 et 400 copies/ml à 36 SA, à aborder au cas par cas : il faut rechercher une prise en charge tardive, un problème d'interaction, d'intolérance ou de pharmacodynamie, un défaut d'observance. Le plus souvent dans ces situations, il convient de renforcer ou modifier le traitement ARV et d'apporter un soutien spécifique par l'ETP. Un traitement à base d'INI (DTG ou RAL) est à privilégier pour la rapidité d'effet sur la réplication virale. Un contrôle rapproché de charge virale doit être réalisé après 10 jours (couplé à un dosage d'ARV). Si la charge virale est devenue <50 copies/mL, la voie basse sera acceptée. Si elle reste entre 50 et 400 copies, la décision finale du mode d'accouchement doit tenir compte de la valeur exacte et de la tendance évolutive de la charge virale, de l'évaluation de l'observance, des conditions obstétricales et de l'avis de la femme après information.

Proposition de recommandations

Le rôle protecteur de la césarienne programmée a été établi avant l'ère des multithérapies. En revanche, le risque de transmission en situation de succès virologique n'est pas lié au mode d'accouchement.

- Prévoir le mode d'accouchement selon la charge virale prélevée autour de 36 SA:
- Si elle est <50 copies/mL : voie basse. (Grade B)
- Si elle est >400 copies/mL : césarienne programmée à 38 SA. (Grade B)

- Si elle est entre 50 et 400 copies/mL, décision au cas par cas, idéalement en RCP, en tenant compte de l'évolution de la charge virale, avec optimisation du traitement ARV et un contrôle rapproché de la charge virale avant l'accouchement. (AE).
- La césarienne programmée, si son indication est retenue, est réalisée à 38 SA, avant le travail et avant rupture des membranes. (AE)

6.2. Quelle est la place de la césarienne non-programmée pour la prévention de la transmission mère-enfant ?

Indépendamment de causes obstétricales, aucun bénéfice de la césarienne n'est démontré une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. Les études réalisées à l'époque d'avant les traitements ARV efficaces montraient que le risque de transmission augmentait en cas de rupture des membranes avant le travail et proportionnellement à la durée de la rupture des membranes. Toutefois, les études réalisées depuis l'ère des multithérapies ne montrent pas de relation entre la durée de rupture des membranes et le risque de transmission.

Chez une femme dont la charge virale est mal contrôlée en début de travail ou après une rupture prématurée des membranes, la décision d'une césarienne en urgence semble justifiée seulement si la charge virale est élevée (>1000 copies/mL) et si la patiente n'est pas en travail ou alors en tout début de travail. Dans les situations intermédiaires (CV entre 50 et 400 copies/mL), il n'est pas conseillé de réaliser une césarienne non programmée uniquement en raison du VIH. Il n'y a pas d'indication de césarienne pour VIH en cas de travail avancé, lorsque l'accouchement est jugé proche, même en cas de charge virale élevée ou inconnue.

Une co-infection par le VHC ou le VHB n'est pas une indication de césarienne.

Proposition de recommandations

La césarienne non-programmée n'est pas associée à une réduction de la transmission mère-enfant. En revanche, en l'absence de traitement ARV, le risque de TME augmente avec la durée de rupture des membranes.

- Ne pas faire de césarienne en cas de travail actif dans le seul but de prévenir la transmission mère-enfant. (Grade B)
- En l'absence de traitement ARV pendant la grossesse ou de charge virale élevée (>400 copies/mL), réaliser une césarienne en cas de rupture des membranes à terme avant le travail ou en tout début de travail. (AE)

6.3. Quelles sont les indications de perfusion de zidovudine ou d'autres traitements antirétroviraux prophylactiques à l'accouchement pour prévenir la transmission à l'enfant ?

Le traitement maternel à l'accouchement revient à réaliser une prophylaxie pré-exposition (PrEP) transplacentaire. Quel que soit le contrôle immuno-virologique, il est important que la patiente prenne son traitement ARV oral y compris le jour de l'accouchement, même en cas de césarienne.

Un volet spécifique supplémentaire de prophylaxie a sa place en cas de non-contrôle virologique. Les deux seuls ARV qui ont été fait l'objet d'essais cliniques contrôlés spécifiquement sur cette prophylaxie sont la ZDV et la NVP [155].

La perfusion de ZDV pendant l'accouchement fait partie de la PTME depuis l'étude princeps ACTG076/ANRS024, quel que soit le traitement ARV pris pendant la grossesse. En France la posologie recommandée (Morlat 2017) est une dose de charge de 1 mg/kg sur la première heure, puis une dose d'entretien de 0,5 mg/kg/h.

La perfusion de ZDV diminue le risque de transmission lorsque la mère n'a pas eu de traitement ARV pendant la grossesse et lorsque la charge virale maternelle est élevée, >1000 copies/mL à l'accouchement. En revanche, il n'est pas noté de bénéfice en cas de charge virale faible à l'accouchement [174, 177]. La littérature ne permet pas de définir précisément le seuil de charge virale en dessous duquel il n'y a pas de bénéfice à rajouter la perfusion de zidovudine chez une femme déjà sous traitement ARV.

En pratique, le groupe d'experts recommande la perfusion de ZDV seulement lorsque la dernière charge virale est >50 copies/mL.

Les précédentes recommandations françaises, contrairement à celles d'autres pays, préconisaient une perfusion de ZDV même en succès virologique en cas de complication obstétricale.

L'accouchement prématuré était considéré comme une situation à risque de transmission pour laquelle un renforcement prophylactique était recommandé jusqu'à présent en France. Dans la cohorte française [2], le taux de transmission était augmenté dans les accouchements prématurés, toutefois cette association n'a pas été retrouvée dans les années récentes, depuis 2011, et il n'y a eu aucun cas de transmission lorsque la patiente était sous traitement ARV avant la conception et en succès virologique à l'accouchement, y compris en cas d'accouchement prématuré. Les données indiquent que le sur-risque est lié à une durée insuffisante de traitement suppressif plutôt qu'à l'accouchement prématuré en soi. Ainsi, l'accouchement prématuré n'est plus retenu comme une indication en tant que telle à la perfusion de ZDV en cas de charge virale maternelle <50 copies/mL.

De même, dans les cas de succès virologique pendant la grossesse (charge virale <50 copies/mL), on ne peut plus considérer la survenue d'une complication obstétricale telles qu'une hémorragie antépartum ou une chorioamniotite comme une indication de perfusion de ZDV.

Lorsque l'équipe obstétricale ne dispose pas d'un résultat de charge virale maternelle <50 copies/mL dans les 4 semaines ou si l'historique de la patiente et/ou des difficultés psycho-sociales sont à haut risque d'inobservance, la perfusion de ZDV est conseillée par précaution.

Quant à la NVP en monodose chez la mère et chez le nouveau-né, son effet prophylactique a été validé dans les années 1990 en Afrique [178]. En revanche, aucune efficacité n'a été démontrée lorsque la mère prend un traitement ARV, même en l'absence de succès virologique [179]. La NVP en monodose à l'accouchement est réservée en France aux cas particuliers d'absence totale de traitement ARV maternel. Cela concerne les femmes ne prenant pas de traitement ou ayant arrêté

complètement leur traitement en fin de grossesse, ou en cas de dépistage par un test VIH rapide pendant le travail. La posologie est 200 mg par voie orale en début de travail ou avant une césarienne.

Le groupe d'experts recommande en prophylaxie chez la patiente non traitée à l'accouchement d'administrer une dose de NVP orale et une perfusion de ZDV, associée à un traitement renforcé chez le nouveau-né (cf. 7.5).

Pour éviter le risque de résistances aux INNTI, il est important de débiter rapidement une multithérapie chez la patiente, qui doit être poursuivie après l'accouchement.

Aucun autre traitement per-partum n'a fait l'objet de recherches publiées. Il serait envisageable d'utiliser d'autres molécules qui partagent avec la ZDV et la NVP un passage placentaire rapide pour atteindre des concentrations plasmatiques thérapeutiques chez le fœtus et nouveau-né. Ce n'est pas le cas du ténofovir utilisé en PrEP chez les adultes exposés. Le RAL répond aux caractéristiques pour être utilisé dans cette indication [180], mais il n'y a pas de données disponibles sur l'administration uniquement per-partum.

Proposition de recommandations

- Le traitement ARV oral ne doit pas être interrompu y compris le jour de l'accouchement, même en cas de césarienne. (AE)
- Administrer une perfusion de ZDV pendant le travail ou césarienne si la dernière charge virale disponible est >50 copies/mL. (Grade A)
- Administrer une dose orale unique de NVP si la mère n'a pris aucun traitement pendant la grossesse (Grade A), associée à l'initiation sans délai d'un traitement ARV associant TDF/FTC (ou TDF + 3TC) + DTG ou RAL.
- Le choix de prophylaxie néonatale est détaillé dans la section spécifique (cf. 7.4.3.).

6.4. Quelle est la conduite à tenir obstétricale d'une femme en situation de contrôle virologique ?

Le contrôle virologique, défini par une charge virale maternelle <50 copies/mL, est le moyen le plus efficace de prévention de la TME. Aucune mesure obstétricale n'a d'impact démontré sur le risque de transmission dans cette situation.

Toutefois les données disponibles concernent des pratiques restrictives au cours des années, ainsi on ne peut pas exclure qu'il y ait un sur risque de TME lorsqu'on adopte les mêmes conduites à tenir que chez les femmes non infectées. Lorsque le contrôle de la charge virale maternelle survient tardivement pendant la grossesse, il existe un risque résiduel de transmission probablement lié à la persistance de virus dans les voies génitales. Dans les données les plus récentes de la cohorte française [2] qui ne montrent aucun cas de transmission en cas de succès virologique de la conception à l'accouchement, on peut déduire que les pratiques obstétricales n'ont pas d'influence sur le risque de transmission chez ces patientes. Toutefois, une charge virale <50 copies/mL à l'accouchement n'est pas une protection absolue lorsque le traitement ARV est débuté pendant la grossesse, puisque le taux de transmission était de 26 cas/4596, soit 0,57% (IC95 : 0,37-0,83). En considérant la période récente 2011-2017, sur 4907 naissances, un seul cas de transmission a eu lieu alors que la mère avait une charge virale <50 copies/mL à l'accouchement ; cette patiente avait débuté le traitement à 17 SA et obtenue une charge virale indétectable à 29 SA. Ce cas de transmission paraît avoir lieu autour de l'accouchement, qui a eu lieu par voie basse. Il est donc impossible d'exclure une exposition résiduelle à l'accouchement

malgré l'obtention d'une charge virale indétectable avant l'accouchement lorsque la durée sous traitement est courte, avec un début tardif, au 2^e voire au 3^e trimestre.

En situation de succès virologique, aucune pratique obstétricale n'est associée avec un risque documenté de TME. La sécurité est meilleure toutefois avec un succès prolongé de plus de 6 mois que dans le cas d'une charge virale devenue récemment indétectable.

Proposition de recommandations

- Ne pas réaliser une césarienne pour motif d'infection VIH lorsque la charge virale maternelle est < 50 copies/mL. (Grade B)
- Ne pas réaliser de perfusion de ZDV lorsque la charge virale maternelle est <50 copies/mL. (Grade C)
- Ne pas faire une césarienne ni une perfusion de ZDV pour co-infection par le VHC ou le VHB, ni dans les situations d'accouchement prématuré, de chorioamniotite ou d'hémorragie avant/pendant le travail lorsque la charge virale maternelle est <50 copies/mL. (AE)
- Lorsque la charge virale maternelle est <50 copies/mL, suivre les indications et bonnes pratiques usuelles comme chez la femme non infectée par le VIH pour la réalisation d'une amniocentèse, d'une biopsie de trophoblaste, d'un cerclage, d'une version par manœuvres externes, de même que pour les ruptures prématurées des membranes, le déclenchement du travail quelle que soit la méthode utilisée, les manœuvres obstétricales. (AE)
- Éviter les prélèvements et capteurs au scalp ; toutefois, en cas de réalisation, chez la femme en succès virologique, cela ne nécessite pas un renforcement de la prophylaxie post exposition chez le nouveau-né. (AE)

6.5. Quelle est la conduite à tenir obstétricale d'une femme en situation de non-contrôle virologique ?

Une césarienne programmée à 38 SA, au lieu du terme habituel de 39 SA, permet de réduire le risque d'une entrée en travail ou rupture des membranes avant travail, de l'ordre de 10% entre 38 et 39 SA, qui compromettraient l'efficacité de la césarienne.

Dans la situation d'une prise en charge très tardive après 38 SA, chez une femme qui n'est pas en travail, on peut généralement hospitaliser la patiente pour débiter le traitement et réaliser la césarienne dans les jours suivants.

Aucun effet protecteur sur la transmission du VIH de la césarienne n'est démontré une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. Cependant, dans les études réalisées avant les traitements ARV efficaces, le risque de transmission augmentait en cas de rupture des membranes avant le travail et proportionnellement à la durée de la rupture des membranes.

Ainsi, la césarienne non-programmée semble justifiée si la charge virale est élevée (>1000 copies/mL) lorsque la patiente n'est pas en travail ou alors en tout début de travail. Dans les situations intermédiaires (CV entre 50 et 400 copies/mL), il n'est pas conseillé de réaliser une césarienne non programmée uniquement en raison du VIH.

Proposition de recommandations

- Si la charge virale à 36 SA est >400 copies/mL, programmer une césarienne à 38-39 SA. (Grade B)
- Si la charge virale à 36 SA est entre 50 et 400 copies/mL, rechercher la raison, renforcer le traitement ARV et proposer une conduite à tenir au cas par cas en RCP. (Grade B)
- En cas de travail avancé, une césarienne en urgence n'est pas indiquée du fait de l'infection VIH en soi, même en l'absence de contrôle virologique. (Grade B)

6.6. Quelles particularités des pratiques obstétricales y a-t-il en cours de grossesse pour les femmes VVIH ?

Certains facteurs obstétricaux sont associés au risque de TME en l'absence de traitement ARV ou en cas de traitement suboptimal. En revanche, en cas de contrôle virologique sous traitement, aucun facteur n'apparaît significatif dans les études de cohorte. Il faut garder à l'esprit que le risque d'exposition virale persiste pendant quelques mois après l'initiation du traitement (voir ci-dessus).

6.6.1. Quelle est la prévention de l'accouchement prématuré ?

Le taux d'accouchement prématuré est de 14,6% dans la cohorte française sur la période 2000-2017 [181], ce qui est le double du taux dans la population générale en France sur la même période, soit 6,5% en 2010 et 7,5 % en 2016 (Enquête nationale périnatale 2016). Le taux de grande prématurité <32 SA est de 2,3% (1,2% dans la population générale). La prématurité est la première cause de mortalité et de morbidité néonatales et de séquelles à plus long terme chez l'enfant.

Le risque de TME est augmenté en cas d'accouchement prématuré en l'absence de succès virologique sous traitement ARV. Il est possible que des facteurs physiopathologiques favorisent à la fois la prématurité et l'exposition périnatale au VIH. Les données actuelles [2] semblent indiquer que ce risque est surtout attribuable au délai bref depuis la mise sous traitement ARV ou une durée insuffisante de succès virologique.

Plusieurs facteurs concourent à ce risque accru d'accouchement prématuré : l'infection VIH en soi, des caractéristiques des PVIH notamment une proportion plus élevée de situations de précarité, et les traitements ARV. Il peut s'agir d'accouchements prématurés spontanés ou d'indication médicale pour des pathologies maternelles, obstétricales ou fœtales, en premier lieu la prééclampsie ou les restrictions de croissance in utero.

Il existe différentes approches de prévention de l'accouchement prématuré, hors VIH :

- Limitation des grossesses multiples dans le cadre de l'AMP et traitements inducteurs de l'ovulation
- Réduction des facteurs toxiques, notamment tabac, cannabis et alcool
- Prévention des facteurs de prématurité induite médicalement par la prévention de la pathologie vasculaire placentaire (prééclampsie, restrictions de croissance in utero) en cas d'antécédents par aspirine à faible dose (et par héparine de bas poids moléculaire dans les cas de SAPL)
- Dépistage du risque d'accouchement prématuré par la recherche d'une vaginose au prélèvement vaginal en cas d'antécédent, et par la mesure de la longueur du col utérin par l'échographie endovaginale en cas de symptômes.

Les traitements préventifs sont peu nombreux. La supplémentation vaginale en progestérone réduit le taux d'accouchement prématuré spontané chez les femmes ayant des antécédents d'accouchement

prématuré spontané ou un raccourcissement cervical pendant la grossesse. Le cerclage du col a des indications plus réduites, en cas de diagnostic d'insuffisance cervicale.

Chez les FVVIH, des études ont montré que certains ARV sont associés à une réduction des concentrations sériques de progestérone pendant la grossesse, associée aux risques de prématurité et de faible poids de naissance. Un essai randomisé n'a montré aucune réduction des accouchements prématurés avec une prévention systématique par 7 alpha-hydroxyprogesterone caproate [182]. Un autre essai utilisant la progestérone vaginale est en cours en Zambie.

À ce jour, il n'y a donc pas de recommandation spécifique pour la prévention de la prématurité pour les FVVIH. Il convient de considérer qu'il s'agit de grossesses à risque d'accouchement prématuré, assurer le suivi obstétrical et l'accompagnement optimaux (voir section parcours de soins).

En cas de menace d'accouchement prématuré, la conduite à tenir obstétricale n'a pas à différer de celle des patientes séronégatives. Des corticoïdes doivent être administrés, le cas échéant, pour accélérer la maturité pulmonaire fœtale. Il faut renforcer le traitement ARV en cas de charge virale > 50 copies/mL.

6.6.2. Quelles précautions à prendre pour les gestes pendant la grossesse ?

Amniocentèse

Le diagnostic anténatal est toujours facultatif, selon les souhaits de la femme dûment informée. Le risque de perte fœtale associé à l'amniocentèse est très faible, de l'ordre de 1 pour mille.

Aucune augmentation du risque de TME n'a été trouvée en cas d'amniocentèse sous traitement ARV [173]. Lorsque la charge virale maternelle est >50 copies/mL, il est souhaitable de renforcer le traitement. Chez une femme non encore traitée, le traitement ARV doit être débuté avant l'amniocentèse, en différant alors l'amniocentèse, le délai étant à discuter au cas par cas, selon l'indication. On ne peut pas définir un seuil de charge virale sous traitement au-dessus duquel l'amniocentèse comporterait un risque de transmission. Si la charge virale n'est pas encore <50 copies/mL, il est envisageable de réaliser une amniocentèse, si possible en évitant la voie transplacentaire, et en l'encadrant d'une perfusion de ZDV. Une option est de retarder le diagnostic anténatal jusqu'à obtenir une charge virale indétectable.

La biopsie de trophoblaste peut entraîner des échanges sanguins plus importants que l'amniocentèse. Elle est à éviter en l'absence de contrôle virologique, mais peut être réalisée en cas de charge virale indétectable au long cours lorsque la probabilité d'une anomalie grave est élevée (maladie monogénique, signe échographique majeur au 1^{er} trimestre, risque très élevé de trisomie 21, etc.).

Cerclage

En cas d'indication solide pour la prévention de l'accouchement prématuré, il ne faut pas la récuser en raison d'un risque théorique de transmission mère-enfant du VIH. Si la patiente est en succès virologique, aucune mesure spécifique n'est nécessaire. Les indications de prophylaxie ARV sont les mêmes que pour une amniocentèse.

Version par manœuvres externes

La version est envisageable si la charge virale maternelle est <50 copies/mL au long cours. Lorsque le contrôle virologique est moins optimal ou moins prolongé, la décision doit être prise avec la patiente et en concertation multidisciplinaire en tenant compte de l'indication obstétricale, de l'analyse de la situation virologique et de la localisation placentaire. Un renforcement de traitement dans les semaines précédant la manœuvre est à envisager si la CV est >50 copies/mL.

Rupture prématurée des membranes

En cas de contrôle virologique pendant toute la grossesse, il n'existe pas de donnée pour préconiser une prise en charge différente des recommandations usuelles. En cas de contrôle virologique insuffisant ou tardif, l'attitude dépend avant tout de l'âge gestationnel. À terme, l'extraction est conseillée par déclenchement si les conditions obstétricales et virologiques sont favorables, par césarienne si la CV est >1000 copies/mL en l'absence d'entrée en travail ou en tout début de travail. Dans les situations où le contrôle virologique est récent, il est prudent de tenir compte des conditions obstétricales (parité, score de Bishop, utérus cicatriciel) dans la prise de décision.

En cas de rupture des membranes entre 34 et 37 SA, il convient de tenir compte du risque pour l'enfant d'une éventuelle infection par le VIH et de ceux de la prématurité modérée.

Avant 34 SA, plus le terme est précoce, plus il est légitime de retarder la naissance pour éviter une grande prématurité, même en l'absence de conditions virologiques optimales. En effet, contrairement aux études avant l'ère des multithérapies, les données de cohortes chez les femmes traitées par ARV ne montrent pas d'augmentation du risque de transmission en fonction de la durée de rupture des membranes (voir ci-dessus). La décision doit tenir compte du contrôle virologique et du degré de prématurité. En cas d'expectative, la corticothérapie de maturation et l'antibiothérapie sont systématiques ; l'extraction s'impose au moindre signe d'infection intra-utérine.

6.6.3. Déclenchement

L'infection par le VIH ne constitue pas une contre-indication à l'induction du travail ni à la rupture artificielle des membranes si besoin.

La question se pose en cas d'indication au déclenchement, lorsque les conditions obstétricales sont défavorables. On ne connaît pas le risque éventuel d'un déclenchement difficile comportant des phases prolongées de maturation, de contractions et d'ouverture prolongée de l'œuf. Par conséquent, les experts recommandent que la maturation-déclenchement soit réservée aux situations où la charge virale plasmatique est <50 copies/mL depuis plusieurs semaines.

Pendant le travail et l'accouchement

Il n'y a aucune contre-indication spécifique concernant les extractions instrumentales, rotation manuelle, épisiotomie/déchirures, ni concernant la durée du travail ou de l'expulsion.

La rupture artificielle des membranes est autorisée, à limiter autant que possible lorsque le contrôle virologique est récent ou incomplet

Il n'y a pas de contre-indication au clampage retardé du cordon [183].

La réalisation d'un pH ou la pose d'électrodes au scalp doit être évitée. Toutefois, par analogie avec les accidents exposants au sang, en cas de pH au scalp en présence d'une charge virale maternelle

indéfectable, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement post-exposition renforcé chez le nouveau-né.

7. Quelle est la prise en charge du nouveau-né de mère VVIH ?

La prise en charge du nouveau-né de mère VVIH doit s'intégrer dans l'approche multidisciplinaire initiée pendant la grossesse. Elle doit aussi prendre en compte les aspects sociaux, culturels et psychologiques souvent complexes du suivi du couple mère-enfant.

Les objectifs de cette prise en charge sont :

- de poursuivre et si besoin d'adapter la prévention de la TME dans sa phase postnatale par l'utilisation des ARV pendant les premières semaines de vie ;
- de poser le diagnostic de non-infection ou au contraire d'infection du nourrisson, le plus rapidement possible ;
- de dépister à court, moyen et long terme d'éventuels effets indésirables liés à l'exposition au VIH et aux ARV.

7.1. Comment définir le niveau de risque d'infection périnatale d'un nouveau-né de mère VVIH ?

La TME du VIH de la mère à l'enfant peut se faire pendant la grossesse, le travail ou l'accouchement mais aussi après la naissance en cas d'allaitement.

Le principal facteur de risque de transmission est la charge virale maternelle. Les principales situations à risque de transmission pendant le travail et l'accouchement sont l'inobservance, la primo-infection ou le début tardif du traitement ARV.

D'autres facteurs peuvent augmenter le risque de transmission au moment de l'accouchement en cas de charge virale non contrôlée : complications obstétricales et/ou saignements, rupture prolongée des membranes et/ou chorioamniotite et prématurité.

Des niveaux de risque d'infection périnatale d'un nouveau-né de mère VVIH sont proposés dans de nombreuses recommandations internationales [168, 184-187]. Ils permettent de définir quelle prophylaxie prescrire chez les nouveau-nés à la naissance. La nouveauté par rapport aux recommandations antérieures est l'existence d'un groupe de nouveau-nés à « très faible risque » ou « scénario optimal ».

On distingue 4 situations :

- Scénario optimal :
 - Mère sous traitement ARV avant la conception ou ayant débuté le traitement ARV en début de grossesse.
 - Avec une charge virale VIH-1 <50 copies/mL tout au long de la grossesse ou au moins depuis la fin du 1^{er} trimestre soit 6 mois de contrôle virologique. (Grade A)
- Faible risque d'infection :
 - Mère sous traitement ARV avant la conception ou ayant débuté le traitement ARV pendant la grossesse.

- Ayant eu une charge virale VIH-1 >50 copies/mL dans les 6 derniers mois, mais qui est <50 copies/mL dans les 4 semaines précédant l'accouchement et confirmée à l'accouchement. (Grade A)
- Risque intermédiaire d'infection :
 - Mère ayant une CV comprise entre 50 et 400 copies/mL dans les 4 semaines précédant l'accouchement.
- Haut risque d'infection :
 - Mère n'ayant pas reçu de traitement ARV pendant la grossesse. (Grade A)
 - OU mère avec une charge virale VIH-1 >400 copies/mL dans les 4 semaines précédant l'accouchement ou le jour de l'accouchement. (Grade A)

7.2. Quels sont les premiers soins à donner en salle de naissance ?

En cas de charge virale maternelle <50 copies/mL à l'accouchement, aucune étude n'a montré que des soins complémentaires aux soins « standard » recommandés chez le nouveau-né de mère non VIH permettent de diminuer la transmission verticale du VIH.

Les recommandations HAS de 2018 concernant la prise en charge en population générale du nouveau-né en salle de naissance ne préconisent aucune autre intervention médicamenteuse que l'administration de la vitamine K par voie orale au nouveau-né dans le cadre de la prophylaxie de la maladie hémorragique du nourrisson. La désinfection oculaire par collyre antibiotique est recommandée uniquement en cas de facteur de risque d'IST chez les parents. En cas de liquide amniotique clair et si le nouveau-né va bien, il n'est plus recommandé de procéder systématiquement à l'aspiration de l'oropharynx ou des narines ni de vérifier systématiquement la perméabilité des choanes ou de l'œsophage [188].

En cas de facteurs de risque d'infection néonatale bactérienne précoce, les prélèvements périphériques (liquide gastrique, orifices) ne sont plus recommandés.

Dans les recommandations françaises de 2018, un bain au savon est préconisé chez les nouveau-nés de mères VVIH [18]. En cas de haut risque de transmission, l'utilisation d'un antiseptique virucide pourrait en théorie réduire la présence de virus au contact du nouveau-né, bien que son efficacité n'ait jamais été démontrée [189].

Proposition de recommandations

- Chez les nouveau-nés dans le scénario optimal ou en situation de faible risque d'infection (cf. 7.1 et 7.7), les soins en salle de naissance doivent être les mêmes qu'en population générale. (Grade A)
- La désinfection oculaire par collyre antibiotique en salle de travail est recommandée seulement en cas d'autre IST pendant la grossesse ou l'accouchement. (Grade A)
- Chez les nouveau-nés à risque intermédiaire ou élevé d'infection VIH (cf. 7.1 et 7.7), un bain de 1 à 2 minutes avec adjonction d'un antiseptique virucide, tel que l'hypochlorite de sodium à 0,06 p.100 diluée au ½ est conseillé. (AE)

En cas de liquide amniotique clair et de bon état néonatal, il n'est plus recommandé de procéder systématiquement à l'aspiration naso-pharyngée ni de vérifier systématiquement la perméabilité des choanes ou de l'œsophage. Si ces aspirations devaient être réalisées, elles doivent être le moins traumatiques possible, surtout en cas de situation à haut risque d'infection. (AE)

7.3. Quelles sont les indications et dans quel délai doit être introduit une prophylaxie postnatale chez le nouveau-né de mère VVIH-1 ?

Le bénéfice apporté par le traitement ARV préventif postnatal est indiscutable en l'absence de traitement maternel [2]. En revanche, son utilité est difficile à démontrer lorsque la mère reçoit une trithérapie prolongée et efficace durant la grossesse, et que la charge virale maternelle est <50 copies/mL à l'accouchement. Les recommandations OMS ciblent particulièrement les pays à ressources intermédiaires ou faibles dans lesquels la situation est très différente des pays à haut niveau de ressources. Dans le consensus suisse, un traitement préventif postnatal n'est plus recommandé dans les situations à faible risque de transmission depuis 2016 [190], y compris en cas d'allaitement depuis 2018. Les données de cette cohorte sont jusqu'à présent rassurantes puisqu'elles ne rapportent aucune transmission [191]. Cependant son effectif très limité ne permet pas à ce jour de généraliser cette recommandation. Les autres recommandations internationales continuent de proposer un traitement ARV préventif postnatal, adapté au risque de transmission [5, 184, 185]. Les données de la cohorte française ANRS-EPF publiées en 2022 montrent qu'il n'y a aucune transmission verticale de VIH chez les nouveau-nés non-allaités de mères ayant une charge virale <50 copies/mL à l'accouchement et sous traitement ARV depuis la conception, et recevant une prophylaxie postnatale [2]. Ces données ne permettent pas d'évaluer l'impact réel de la prophylaxie post-natale mais permettent de dire que l'on peut assurer une absence de transmission verticale dans ces conditions. Par ailleurs, les problèmes de tolérance de la ZDV ne sont pas rencontrés avec l'utilisation de la NVP actuellement préconisée en France [18].

Dans l'état actuel des connaissances, le consensus de la majorité des experts français est de considérer que le rapport bénéfice/risque reste en faveur d'une prophylaxie ARV post natale chez tous les nouveau-nés de mères VVIH quel que soit leur risque.

Afin de prévenir la transmission, l'ensemble des recommandations s'accordent pour dire que le traitement ARV doit être débuté dans les heures suivant la naissance [5] [184, 185]. Au-delà d'un délai de 48-72h suivant la naissance, le bénéfice d'un traitement ARV préventif postnatal sur la transmission n'est pas établi. Cependant, en cas d'infection du nouveau-né, plusieurs études montrent des bénéfices d'un traitement très précoce avec un meilleur contrôle de la charge virale, une meilleure reconstitution immunitaire, une diminution de la taille du réservoir viral, de la mortalité et du risque d'encéphalopathie [192-200]. Les enfants infectés chez qui le traitement a pu être débuté précocement ont également une meilleure croissance et un meilleur développement psychomoteur à long terme [201, 202]. Dans cette situation d'infection du nouveau-né le traitement est administré à dose adaptée curative et non préventive.

Proposition de recommandations

- Une prophylaxie postnatale doit être débuté chez tous les nouveau-nés de mères VVIH-1 quel que soit le risque de transmission. (Grade A)
- Ce traitement doit débuter le plus tôt possible. (Grade A)
- Les modalités de ce traitement doivent être anticipées au cours de réunions pluridisciplinaires pendant la grossesse et réadaptées le jour de l'accouchement si besoin. (AE)

7.4. Quelle prophylaxie postnatale choisir chez le nouveau-né à terme dans le scénario optimal ou à faible risque d'infection VIH-1?

7.4.1. Principales molécules disponibles

Parmi les INTI ayant l'AMM chez le nouveau-né, la ZDV a été la molécule la plus utilisée. Elle reste recommandée en 1^{re} ligne en Amérique du Nord et au Royaume Uni [5, 184]. Le recul sur son utilisation et son efficacité chez le nouveau-né ainsi que sa disponibilité en forme orale et IV sont les avantages de cette molécule. Cependant, sa toxicité mitochondriale et notamment sa toxicité médullaire, même à dose prophylactique, est augmentée en cas d'utilisation prolongée [203]. Parmi les autres INTI, plusieurs données montrent que la 3TC peut également avoir sa place dans le traitement ARV de l'enfant, seule en deux prises par jour ou en association. L'essai randomisé ANRS 12174 a montré qu'une prophylaxie post natale par 3TC seule était aussi efficace qu'une prophylaxie par LPV/r chez des nouveau-nés africains allaités, non-infectés à la naissance. La tolérance était excellente même en cas de traitement prolongé jusqu'à 1 an [204]. Une autre étude a également montré que l'exposition prolongée à la 3TC avait moins d'impact sur le raccourcissement des télomères en comparaison au LPV/r [205], mais que la déplétion en ADN mitochondrial était comparable pour ces deux molécules et supérieure à ce qui était observé chez les sujets contrôles [206]. Enfin, des données récentes permettent de décrire la pharmacocinétique et proposer des posologies d'ABC à partir de la naissance chez des nouveau-nés à terme [207]. Cependant, l'absence d'information sur le statut HLA B*5701 du nouveau-né à la naissance ne permet pas son utilisation dans le cadre du traitement ARV préventif postnatal.

Parmi les INNTI, la NVP est la molécule la plus utilisée en prévention postnatale en particulier dans les pays aux ressources limitées. Les données issues d'essais d'allaitement sécurisé en Afrique ont mis en évidence une bonne efficacité et tolérance de la NVP en prophylaxie au long cours chez le nouveau-né [208]. Cette molécule est maintenant recommandée en prophylaxie post natale par l'OMS seule ou en association selon le risque de transmission [186]. Depuis les dernières recommandations françaises de 2017, la NVP a largement été utilisée en France comme prophylaxie post-natale chez le nouveau-né à faible risque d'infection. Elle a l'avantage de se donner en une seule prise quotidienne et d'être très bien tolérée. Les données issues de l'Enquête Périnatale Française publiées en 2022 ont montré, dans cette indication un profil de tolérance de la NVP plus favorable que celui de la ZDV en particulier au plan hématologique [209]. Récemment des données sur l'utilisation de la NVP chez le prématuré ont aussi été publiées [210].

Parmi les IP, les seules données concernent le LPV/r. Outre le risque majeur de morbidité en cas de surdosage de cette molécule, la présence d'excipients potentiellement toxiques dans la composition de la forme liquide (propylène- glycol et éthanol) peut être responsable de défaillance cardiaque, d'acidose lactique, d'insuffisance rénale ou de complications respiratoires. Ces complications sont particulièrement fréquentes chez le nouveau-né prématuré et c'est pourquoi elle est contre-indiquée chez les nouveau-nés de moins de 14 j ou 42 SA. Cette toxicité a aussi été rapportée chez des nourrissons plus grands, surtout d'origine asiatique [211]. D'autre part, une augmentation de la 17-OH progestérone au test de Guthrie a été décrite chez les nouveau-nés traités par LPV/r et dont les mères avaient aussi reçu du LPV/r pendant la grossesse dans la cohorte française. Bien qu'il n'y ait pas de manifestations cliniques, ces anomalies laissent supposer une interaction de la molécule avec le métabolisme du cortisol au niveau des surrénales. Asymptomatique chez le nouveau-né à terme, cette toxicité peut conduire chez le nouveau-né prématuré à une insuffisance rénale ou surrénale avec un risque vital [70, 212]. Cette toxicité pourrait être secondaire à une inhibition directe du cytochrome CYP3A7 par le ritonavir [212]. Enfin, son profil de tolérance a été comparé à celui de la 3TC à partir des données des

enfants de la cohorte de l'essai randomisé ANRS 12174 [204]. Il a été montré qu'à court terme, le LPV/r avait un impact plus important sur la croissance staturo-pondérale [213], par contre le risque de toxicité mitochondriale des 2 molécules paraissait similaire [206]. À plus long terme, l'impact des 2 molécules était finalement comparable sur la croissance et le développement psychomoteur [214]. Si le LPV/r est utilisé en prophylaxie chez le nouveau-né à terme, il doit l'être avec une grande prudence et, étant donné la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, un contrôle des concentrations plasmatiques est souhaitable à J3 et à J15. Il n'existe pas de données chez le nouveau-né sur les traitements prophylactiques par les autres IP/r actuellement commercialisées.

La puissante activité ARV des INI et leur profil de tolérance sont intéressantes dans des situations à haut risque d'infection et/ou de résistance du virus maternel. Parmi eux, le RAL, dont l'efficacité a été démontrée chez des nouveau-nés ayant une forte réplication virale [215], a récemment eu une AMM chez le nouveau-né à terme de poids ≥ 2000 g. Sa présentation sous formes de granules pour suspension buvable permet une facilité de prise chez le nouveau-né, cependant la préparation nécessite que les parents soient formés pour une administration optimale [216, 217]. Une étude multicentrique de phase 1 incluant 52 nouveau-nés a permis d'établir les posologies chez l'enfant à terme ainsi qu'un profil de tolérance satisfaisant de cette molécule [218]. Toutefois, le RAL étant métabolisé par l'UDP-glucuronosyltransférase 1A1 hépatique qui est impliquée dans la conjugaison de la bilirubine, sa demi-vie est longue et variable chez le nouveau-né, notamment en fonction de son terme et, si la mère était également traitée par RAL en fin de grossesse, l'heure de début de la prophylaxie néonatale par RAL doit être adaptée à l'intervalle entre la dernière prise de RAL par la mère et l'heure de l'accouchement [219]. Cette molécule nécessite donc une gestion étroite de son administration en milieu spécialisé ou en lien avec un centre référent.

7.4.2. Quelle prophylaxie postnatale choisir chez le nouveau-né à terme dans le scénario optimal ou à faible risque d'infection VIH-1 ?

En dehors du consensus suisse, l'ensemble des pays recommande un traitement ARV préventif à base de ZDV ou de NVP chez les nouveau-nés à faible risque d'infection.

Depuis 2017, le groupe d'experts en France recommande la NVP en prophylaxie de 1^{re} ligne. La posologie utilisée est celle recommandée par l'OMS en 2013 dans le cadre de l'allaitement sécurisé, soit de 15 mg/jour pour un poids $>$ à 2,5 kg, de 10 mg/jour pour un poids $>$ à 2kg et $<$ 2,5 kg et de 2 mg/kg/jour en cas de poids de naissance $<$ 2 kg. Il a été montré que ces posologies permettaient d'obtenir une bonne tolérance et une bonne efficacité avec des concentrations plasmatiques satisfaisantes chez le nouveau-né de plus de 34 SA dans plusieurs études [220-222]. Il est recommandé de l'administrer pendant 2 semaines bien qu'aucune étude n'ait validé cette durée. Celle-ci a été retenue du fait de la demi-vie prolongée de la NVP. Le calcul de dose s'effectue sur le poids de naissance sans adaptation ultérieure lors de la prise de poids. Son profil favorable de toxicité et sa facilité d'administration en une monoprise journalière chez le nouveau-né plaident en faveur de son utilisation en première ligne de prophylaxie par rapport à la ZDV [209]. Enfin, le taux très faible de TME relativise le risque de sélection d'une mutation de résistance sous NVP en cas d'infection du nouveau-né [2].

En cas de virus maternel résistant à la NVP et de faible risque de transmission en dehors d'un scénario optimal, la question d'une alternative thérapeutique se pose. Parmi les molécules utilisables, en comparaison aux autres molécules (ZDV, RAL, LPV/r) et sous réserve des données génotypiques, la 3TC a le meilleur profil d'efficacité et de tolérance chez le nouveau-né et peut être utilisée en monothérapie [205, 223, 224] à la dose de 2 mg/kg x2/j.

En ce qui concerne la ZDV, en 2017, les doses et la durée recommandées pour la voie orale étaient de 2 mg/kg toutes les 12 heures pendant les deux premières semaines de vie, puis de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant les deux semaines suivantes. C'est toujours cette durée qui est recommandée par les britanniques et les américains en cas de faible risque d'infection [184] [5]. Dans une cohorte allemande de 321 nouveau-nés, une analyse rétrospective a montré que la réduction de la durée de prophylaxie par ZDV de 4 semaines à 2 semaines était associée à une diminution de la fréquence des anémies à 1 mois sans augmentation de la transmission (respectivement 0,5 et 0% de transmission dans le groupe ayant eu une prophylaxie >2 semaines vs. 2 semaines) [203]. Même si les doses utilisées dans les recommandations allemandes étaient de 8 mg/kg/j dès la naissance, le groupe d'experts estime que ces données sont suffisamment rassurantes pour recommander une diminution de 4 à 2 semaines de la durée de prophylaxie par ZDV à la dose de 2 mg/kg/12h ce qui tient compte du délai de maturation de la glucuro-conjugaison dans les premiers jours de vie. Le calcul de dose s'effectue sur le poids de naissance sans adaptation ultérieure lors de la prise de poids. En cas d'utilisation de la voie intraveineuse chez le nouveau-né dans l'incapacité de prendre la forme orale, la dose devra être diminuée de 25% soit 1,5 mg/kg toutes les 12 heures pour les 2 premières semaines de vie.

Proposition de recommandations

- Chez le nouveau-né à terme dans le scénario optimal ou en situation de faible risque d'infection VIH-1, il est recommandé d'utiliser la NVP en première intention (voir Tableau 3). (Grade B)
- Dans le scénario optimal, un antécédent de mutation de résistance du virus maternel ne justifie pas de modifier le choix de la NVP. (AE)
- Dans les situations à faible risque hors du scénario optimal, un antécédent de mutation de résistance du virus maternel aux INNTI peut justifier d'envisager un choix alternatif, en premier lieu la 3TC (en l'absence de mutation de résistance M184V), ou la ZDV. (AE) En cas de multi-résistance du virus maternel et de suppression de la charge virale maternelle de courte durée, l'utilisation du RAL pourrait s'envisager après discussion avec un centre expert. (AE)
- La posologie doit être adaptée au poids de naissance et la prophylaxie doit être poursuivie pendant 2 semaines (voir posologies dans le Tableau 4). (AE)
- En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, la ZDV pourra être utilisée par voie intraveineuse, à doses diminuées de 25%. (Grade B)

7.5. Quelle prophylaxie postnatale choisir chez le nouveau-né à terme à haut risque ou à risque intermédiaire d'infection VIH-1 ?

Chez les nouveau-nés à risque intermédiaire et à haut risque d'infection, l'impact sur la diminution du risque d'infection d'un renforcement du traitement ARV préventif postnatal comportant au moins 2 ARV a été démontré dans certaines situations. Un essai randomisé chez des nouveau-nés de mères non traitées a montré que le taux de transmission était significativement plus faible dans le groupe recevant une prophylaxie renforcée par ZDV associée à 3 doses de NVP ou à la 3TC et à un IP (le nelfinavir) [225]. Des résultats similaires ont été décrits dans la cohorte EPF (données non publiées). En revanche, aucune efficacité de ce renforcement n'a pu être démontrée quand la mère était traitée pendant la grossesse ou à l'accouchement, que ce soit dans l'EPF ou dans une étude rétrospective européenne sous réserve toutefois d'un manque de puissance de ces études [226].

Des données récentes ont montré qu'un schéma renforcé de type ZDV/3TC/NVP pendant 6 semaines était aussi bien toléré que la monothérapie par ZDV [227]. Dans cette étude, comme dans l'étude IMPAACT 115 [228], la NVP était utilisée à des doses « curatives », plus élevées que les posologies « préventives » recommandées par l'OMS.

Le RAL et le LPV/r sont des options proposées dans les nouvelles recommandations de l'OMS dans les situations à haut risque d'infection, notamment en cas de résistance du virus maternel à la NVP, ce qui est fréquent dans certains pays d'Afrique du fait de la large prescription de des INNTI pendant de nombreuses années. Du fait des données précédemment énoncées d'efficacité et de tolérance de ces 2 molécules, le RAL sera préféré au LPV/r en cas de résistance du virus maternel à la NVP. Le LPV/r sera réservé aux situations de résistance du virus maternel à la NVP et au RAL.

Selon les recommandations, les posologies de NVP diffèrent : l'OMS préconise la dose « préventive » alors que les américains recommandent de l'utiliser à dose « curative ». La posologie n'est pas précisée dans les recommandations anglaises.

En cas d'antécédent de mutation de résistance du virus maternel à la NVP, dans les situations à risque intermédiaire, lorsque l'obtention d'un résultat de CV maternelle <50 copies/mL à l'accouchement permet de rétrograder la prophylaxie à une monothérapie, celle-ci prendra en compte les autres données génotypiques et la 3TC pourrait alors être le premier choix, après discussion multidisciplinaire avec un centre expert (AE).

Proposition de recommandations

- Chez le nouveau-né à terme à haut risque d'infection par le VIH-1, la prophylaxie postnatale doit être renforcée (voir Tableau 3) (Grade A) :
 - Choix préférentiel : ZDV + 3TC pendant quatre semaines et NVP à dose renforcée pendant les deux premières semaines (selon les modalités du Tableau 3 et les posologies du Tableau 4). (Grade B) Le risque de sélection de résistance à la NVP en cas d'infection du nourrisson est limité par l'utilisation de ZDV + 3TC poursuivie au décours de l'arrêt de la NVP.
 - En cas de résistance avérée ou suspectée du virus de la mère à la NVP (mère ayant ou ayant eu un épisode d'échec thérapeutique sous traitement incluant un INNTI), on proposera : ZDV + 3TC + RAL pendant quatre semaines (selon les modalités du Tableau 3 et les posologies du Tableau 4). (AE) L'administration du RAL pourra nécessiter un dosage dont le moment sera à préciser avec le laboratoire de pharmacologie.
 - En cas de résistance à la ZDV et/ou à la 3TC et à la NVP une discussion multidisciplinaire avec un centre expert devra être proposée. (AE)
 - De manière exceptionnelle et après avoir contacté un centre expérimenté, et en cas de notion de virus résistant à la NVP et au RAL chez la mère, une prophylaxie par ZDV + 3TC + LPV/r pendant quatre semaines pourrait être proposée ; il faudra tenir compte des difficultés d'administration et de tolérance potentielles que peut poser le LPV/r et donc de la nécessité d'une extrême prudence lors de l'utilisation de cette molécule. (AE)
 - Il est important de souligner que la mise en place d'une multithérapie chez le nouveau-né est complexe dans tous les cas, surtout dans un contexte social et/ou psychologique difficile, imposant le plus souvent une hospitalisation dans les 15 premiers jours.

- Dans les situations à risque intermédiaire :
 - La charge virale de la mère doit être recontrôlée en urgence.
 - En attendant le résultat, le nouveau-né doit être pris en charge initialement comme un nouveau-né à haut risque d'infection. (AE)
 - Cette prise en charge sera poursuivie si la CV est >400 copies/mL et pourra être rétrogradée vers un risque faible si elle est <50 copies/mL.
 - Si le résultat se situe à nouveau entre 50 et 400 copies/mL, le choix de la prophylaxie doit être discuté au cas par cas en fonction du niveau de la charge virale maternelle, de l'évolution de celle-ci, des antécédents de résistance génotypique aux ARV, et de facteurs de risque obstétricaux (saignements, rupture prolongée des membranes, chorioamniotite). En fonction de cette évaluation le nouveau-né sera considéré à faible ou haut risque d'infection pour la suite de sa prise en charge. (AE)
 - En cas d'antécédent de mutation de résistance du virus maternel aux INNTI, dans les situations à risque intermédiaire, si l'évolution permet de rétrograder la prophylaxie à une monothérapie, on peut utiliser la ZDV ou la 3TC (en l'absence de mutation de résistance M184V). (AE)

7.6. Quelle prophylaxie postnatale choisir chez le nouveau-né prématuré en fonction du niveau de risque d'infection à VIH ?

Chez le nouveau-né prématuré, le choix des molécules est encore plus limité. L'immaturation de nombreux systèmes enzymatiques est susceptible d'influencer le métabolisme des ARV. En outre, la voie orale n'est pas toujours possible.

Dans les recommandations de 2017, la ZDV, seule molécule pour laquelle des données existaient chez le prématuré, était recommandée en première intention [18]. Chez le nouveau-né de moins de 1000 g, l'observation fréquente de surdosages aux doses unitaires précédemment indiquées a motivé une réduction des doses administrées à 0,5 mg/kg/12h per os (ou 0,3 mg/kg/12h par voie IV). Une augmentation de la fréquence des entérococolites ulcéronécrosantes a été rapportée chez les nouveau-nés prématurés de mères VVIH. Le lien avec l'utilisation de la ZDV que ce soit par voie intraveineuse ou orale a été suspecté mais n'a pu être démontré et ce sur-risque n'a pas été identifié dans la cohorte EPF.

Depuis ces recommandations, des données sur la pharmacocinétique de la NVP chez le prématuré ont été publiées [210, 220]. Chez le nouveau-né de plus de 34 SA, il a été montré que la posologie de 150 mg/m²/j, une fois par jour pendant 2 semaines puis deux fois par jour pendant 2 semaines, était bien tolérée avec des taux suffisants. En dessous de 34 SA, les taux étaient beaucoup plus élevés, suggérant une adaptation nécessaire de la posologie [220]. Plus récemment, une étude réalisée chez les nouveau-nés de moins de 32 SA a été publiée. Trois doses de névirapine de 2 mg/kg per os à J0, J2 et J6 de vie ont permis d'obtenir chez 11 nouveau-nés de 25 à 32 SA des concentrations sanguines de NVP au-dessus des cibles de concentration sanguine pour une prophylaxie pendant 11 jours avec une tolérance satisfaisante [210]. Bien que les données soient limitées, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de la NVP par rapport à la ZDV pourrait être en faveur de la NVP comme chez le nouveau-né à terme. Ce schéma d'administration de 3 doses de NVP limite le nombre de prises orales et

correspond à celui de l'unique étude randomisée de renforcement dont le terme minimal à l'inclusion était de 32 semaines [225].

Afin de prédire la pharmacocinétique du RAL chez les nouveau-nés de faible poids de naissance et prématurés, une étude a été réalisée sur des plasma de nouveau-nés de mères recevant du RAL pendant la grossesse. Les résultats ont montré que la clairance du RAL était plus lente chez les nouveau-nés de moins de 34 SA. En cas d'utilisation chez le prématuré, il faudra donc diminuer les posologies par rapport aux nouveau-nés à terme [229].

Les recommandations anglaises et américaines recommandent comme chez le nouveau-né à terme, l'utilisation de ZDV avec des posologies adaptées au terme et au poids avec une durée de la prophylaxie à 4 ou 6 semaines [184] [5].

Proposition de recommandations

Le traitement prophylactique du nouveau-né prématuré de 34 SA ou plus suit les mêmes principes que celui du nouveau-né à terme (voir Tableau 3).

En cas de VIH-1

Chez le prématuré de moins de 34 SA, à faible risque d'infection, il est recommandé :

- D'utiliser la NVP en première intention. La posologie par voie orale est de 2 mg/kg à J0, J2 et J6 de vie. La NVP sera diluée au 1/10^e avant de l'administrer par voie orale afin d'en limiter l'osmolarité. (Grade C)
- En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, la ZDV pourra être utilisée par voie intraveineuse. La posologie doit être adaptée au poids de naissance et le traitement doit être poursuivi pendant 2 semaines (selon les modalités du Tableau 4). (Grade C)

Chez le prématuré de moins de 34 SA à haut risque d'infection, il est recommandé d'utiliser :

- Si la voie orale est possible : l'association de ZDV + 3TC pendant quatre semaines + NVP à la dose de 2 mg/kg/j en une prise à J0, J2 et J6 de vie (Tableaux 3 et 4). (AE)
- Si le risque d'entéropathie est élevé et limite le recours à la voie orale : la ZDV initialement par voie IV (schéma adapté au poids, Tableau 4) associée à 3 doses de NVP orale à J0, J2 et J6 (2 mg/kg/jour en une prise). Dès que la voie orale est possible, la ZDV peut être relayée par voie orale selon les modalités évoquées précédemment pour une durée totale de 4 semaines. Dans ce cas on n'utilise pas de 3TC. Les 2^e et 3^e doses de NVP seront administrées si l'état digestif de l'enfant le permet. (AE)

Étant donné la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la ZDV chez le nouveau-né, un dosage initial de ZDV à J4 chez le prématuré et en particulier chez le nouveau-né de poids <1000 g est recommandé afin d'adapter les doses unitaires pour autant que les résultats soient obtenus rapidement compte-tenu de l'évolution du métabolisme enzymatique dans les premières semaines. (AE)

En dessous de 28 SA, pour l'ensemble des molécules utilisées, il est utile de faire des dosages plasmatiques en raison de la variabilité de la pharmacocinétique des ARV à ces termes. (AE)

Le RAL ne peut pas être recommandé en l'absence de données suffisantes et le LPV/r est formellement contre indiqué chez le prématuré.

En cas d'infection maternelle à VIH-2, les recommandations sont les mêmes sauf que la NVP ne doit pas être utilisée. (Grade A). Les seules molécules utilisables seront donc ZDV ou 3TC.

7.7. Quelle prophylaxie postnatale chez le nouveau-né d'une mère vivant avec le VIH-2?

Les recommandations de prévention suivent les mêmes principes que pour les infections par le VIH-1 avec toutefois la nécessité de certaines adaptations liées à la résistance du VIH-2 à certaines molécules, au moindre risque de TME du VIH-2 par rapport au VIH-1 (du fait d'un niveau de réplication virale plus bas, avec une charge virale très souvent indétectable (<40 copies/mL), et à l'interprétation spécifique de la valeur d'une charge virale VIH-2 détectable.

Proposition de recommandations

La NVP ne doit pas être utilisée en prophylaxie postnatale en raison de la résistance naturelle de VIH-2 aux INNTI. (Grade A)

La prophylaxie quand elle est indiquée repose sur une monothérapie de 3TC en 1^{re} intention, ou de ZDV en 2^e intention, ou une combinaison de 3TC + ZDV + RAL selon le niveau de risque. (AE)

En l'absence de consensus international, et compte tenu du niveau de preuve insuffisant sur le rapport bénéfices/risques d'un traitement ARV préventif post-natal chez le nouveau-né d'une mère vivant avec le VIH-2, les schémas suivants sont recommandés (AE) :

- En cas de risque très faible de transmission (traitement ARV maternel pendant au moins le dernier trimestre, avec une charge virale indétectable <40 copies/mL avec une technique spécifique du VIH-2 à 2 mesures précédant l'accouchement (effectuées à au moins 1 mois d'intervalle) et à 36 SA ou après : une prophylaxie postnatale n'est pas recommandée.
- En cas de risque faible ou intermédiaire : il est recommandé de limiter la prophylaxie postnatale, par 3TC en 1^{re} intention ou ZDV en 2^e intention, à une durée de 15 jours en informant les mères des possibles risques et bénéfices d'un tel traitement.
- En cas de risque élevé de transmission (primo-infection maternelle en fin de grossesse ou charge virale VIH-2 maternelle élevée proche de l'accouchement, en sachant qu'une valeur de charge virale plasmatique VIH-2 a la même signification qu'aurait 30 fois cette valeur pour VIH-1) : une prophylaxie postnatale renforcée par ZDV + 3TC + RAL pendant 4 semaines est recommandée.

Tableau 3 : Modalités de la prophylaxie postnatale initiale chez le nouveau-né de mère VVIH en fonction du risque de transmission mère-enfant (en l'absence d'allaitement au sein)

	Traitement ARV à proposer
Nouveau-né >34 SA	
Scénario optimal ou faible risque	NVP 2 semaines ^{1,2}
	3TC 2 semaines ^{2,3}
	Alternative ZDV 2 semaines ^{4,5}

Haut risque (ou situation intermédiaire initiale)*	ZDV + 3TC + NVP 2 semaines puis ZDV + 3TC 2 semaines ^{1,5} ZDV + 3TC + RAL 4 semaines ^{3,5} ZDV + 3TC + LPV/r 4 semaines ^{4,5}
Nouveau-né prématuré <34 SA	
Scénario optimal ou faible risque	NVP J0, J2 et J6 ¹ ZDV 2 semaines ⁶
Haut risque (ou situation intermédiaire initiale)*	ZDV + 3TC + NVP 4 semaines ^{1,6}

*dans l'attente de statuer sur le maintien en stratégie « haut risque » ou de rétrograder en stratégie « bas risque »

¹ la NVP ne doit pas être utilisée en cas d'infection maternelle à VIH-2

² en cas d'allaitement, à poursuivre jusqu'à 15 jours après l'arrêt complet de l'allaitement

³ en cas de virus maternel résistant à la NVP

⁴ en cas de virus maternel résistant à la NVP et à la 3TC, après avis d'un centre expérimenté

⁵ si poids de naissance ≥ 2000 g pour la ZDV

⁶ en cas d'impossibilité de prise de la ZDV par voie orale avec initiation par voie IV, notamment chez le prématuré si le risque d'entéropathie est élevé et limite le recours à la voie orale

Tableau 4 : Posologie des antirétroviraux en prophylaxie post-natale

Molécule	Formulation	Particularités	Dose /24 h
Zidovudine Rétrovir®	Solution buvable	10 mg/mL Dilution au 1/10 ^e du sirop chez le prématuré	Poids $\geq 1\ 000$ g Per os : 2 mg/kg x 2/j IV : 1,5 mg/kg x 2/j
	Solution à diluer pour perfusion	200 mg/20 mL A diluer dans une solution isotonique glucosée	Poids <1 000 g Per os : 0,5 mg/kg x 2/j IV : 0,3 mg/kg x 2/j Dosage des concentrations plasmatiques chez le prématuré
Lamivudine Epivir®	Solution buvable	10 mg/mL	2 mg/kg x 2/j
Névirapine Viramune®	Suspension buvable	10 mg/mL Dilution au 1/10 ^e du sirop chez le prématuré	Nouveau-né à terme à risque faible d'infection Poids $\geq 2,5$ kg : 15 mg/j Poids ≥ 2 et <2,5 kg : 10 mg/j Poids <2 kg : 2 mg/kg/j

			Dans le cadre d'une prophylaxie renforcée	<p>NN ≥37 SA: 6 mg/kg x 2/j</p> <p>NN 34-<37 SA: 4 mg/kg x2 /j pendant une semaine puis 6 mg/kg x 2/j</p> <p>Chez le prématuré à risque élevé d'entéropathie : schéma en 3 prises,</p> <p>2 mg/kg à H0, H48 et J6. La 2^e et la 3^e dose sont administrées si l'état digestif le permet</p>
Raltégravir Isentress®	granulés pour suspension buvable sachets de 100mg	Diluer la totalité du sachet dans 10ml d'eau -> concentration finale de la solution buvable de 10mg/ml	De la naissance à 1 semaine de vie :	<p>2 - <3kg: 0,4ml (4mg) x 1/j</p> <p>3 - <4kg: 0,5ml (5mg) x 1/j</p> <p>4 - < 5kg: 0,7ml (7mg) x 1/j</p> <p>NB : Si la mère a pris du RAL entre 2 et 24h avant l'accouchement, la première dose de RAL du nouveau-né doit être retardée jusqu'à 24 à 48h après la naissance.</p>
			De 1 à 4 semaines de vie :	<p>2 - <3kg: 0,8ml (8mg) x 2/j</p> <p>3 - <4kg: 1ml (10mg) x 2/j</p> <p>4 - < 5kg: 1,5ml (15mg) x 2/j</p>
Lopinavir/r Kaletra®	Solution buvable	80 mg/mL de lopinavir + 20 mg/ml de ritonavir	Contre-indiqué chez le prématuré Attention au risque de surdosage	<p>Poids de 2 à 6 kg : 1 ml x 2/j (soit 80 mg dose totale par prise)</p> <p>Dosage des concentrations plasmatiques à J3 et J15</p>

7.8. Comment faire le diagnostic d'infection ou de non-infection à VIH chez le nouveau-né et le nourrisson de mère VVIH ?

Le diagnostic virologique repose sur la détection du génome viral puisque la présence d'anticorps maternels empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. La séroréversion peut même se faire jusqu'à 2 ans dans certains cas [230, 231]. La recherche du virus peut se faire par PCR ARN ou ADN. La sensibilité diagnostique de ces deux marqueurs est équivalente en l'absence de prophylaxie. Les nouveaux tests de PCR ARN VIH en temps réel et le test de diagnostic qualitatif de l'ARN sont plus efficaces pour détecter l'infection par le VIH autre que le sous-type B et les souches du groupe O que les anciens tests d'ARN. Un exemple est le test qualitatif COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan-HIV-1 (un test ADN/ARN à double cible, parfois appelé test des acides nucléiques totaux ou TNA), qui peut également identifier les infections autres que le sous-type B et le groupe O [232]. Après 18 mois, le diagnostic peut se faire par sérologie.

On peut affirmer qu'un nourrisson n'est pas infecté si la PCR ARN VIH avant 18 mois, ou la sérologie VIH après l'âge de 18 mois, sont négatives 3 mois après l'arrêt de l'exposition au VIH.

L'exposition s'arrête le jour de la naissance si le nouveau-né n'est pas allaité, sinon l'exposition s'arrête au moment de l'arrêt définitif de l'allaitement.

En dehors de l'allaitement, le risque de contamination postnatale est tout à fait exceptionnel en France. Quelques cas de contamination tardive ont été rapportés sans que le mode de transmission n'ait été authentifié (allaitement non-dit par la mère ou par un tiers ? prémastication ?...) [233]

Il est important de dépister de manière précoce une infection à VIH du fait des bénéfices de la mise en route d'un traitement ARV le plus précocement possible. C'est pourquoi il est recommandé de faire une PCR ARN VIH vers le 3^e jour de vie quel que soit le risque d'infection. Cependant, la prise d'un traitement ARV préventif par l'enfant ou l'exposition aux ARV maternels en cas d'allaitement peuvent masquer une primo-infection chez le nourrisson [234, 235]. Dès l'arrêt du traitement de l'enfant, la réplication virale reprend et le diagnostic est alors plus facile. Il est donc important de suivre régulièrement les PCR ARN VIH, notamment après l'arrêt du traitement préventif. En cas d'infection ayant été « masquée » par le traitement ARV, la PCR ADN VIH peut se positiver plus rapidement que la PCR ARN VIH [236]. Il paraîtrait donc intéressant de réaliser un suivi conjoint des PCR ARN et ADN VIH chez les nouveau-nés à haut risque d'infection et les nourrissons allaités.

Dans les recommandations américaines, l'exclusion définitive de l'infection par le VIH chez les nourrissons non allaités est basée sur deux tests virologiques négatifs ou plus, dont un à l'âge de ≥ 4 mois, ou deux tests d'anticorps anti-VIH négatifs à partir d'échantillons distincts qui ont été obtenus à l'âge de ≥ 6 mois. Aucun test de dépistage supplémentaire du VIH de quelque nature que ce soit (par ex., NAT, anticorps, antigène/anticorps) n'est nécessaire systématiquement pour les nourrissons non allaités qui répondent aux critères d'exclusion définitive du VIH et qui n'ont pas été exposés au VIH, après la naissance [184].

Proposition de recommandations

- Pour faire le diagnostic d'infection, il est recommandé de réaliser une PCR ARN VIH dans les 3 premiers jours de vie. Chez les nouveau-nés à haut risque d'infection une PCR ADN VIH doit aussi être réalisée en même temps. (AE)
- En cas de positivité, un contrôle immédiat de la PCR doit être réalisé afin de mettre en route un traitement ARV précoce à dose thérapeutique.
- En cas de négativité, chez le nouveau-né à faible risque d'infection et non allaité, il convient de contrôler la PCR ARN VIH à l'âge de 4 à 6 semaines (2 à 4 semaines après l'arrêt de la prophylaxie post-natale), puis à l'âge de 3 mois. Chez le nouveau-né à haut risque d'infection, il est proposé de contrôler les PCR ARN et ADN VIH à l'âge de 1 mois (fin de la prophylaxie post-natale) et 2 mois (4 semaines après l'arrêt de la prophylaxie post-natale), puis la PCR ARN VIH seule à l'âge de 3 mois. (AE)
- Pour affirmer l'absence d'infection à VIH chez le nouveau-né de mère VVIH non allaité, il est nécessaire d'avoir 2 PCR ARN VIH négatives après arrêt de la prophylaxie post-natale, dont une au moins 3 mois après la naissance. Dans ces conditions, le diagnostic de non-contamination pourra être annoncé aux parents. Une sérologie VIH devra être réalisée entre 18 mois et 2 ans pour dépister d'exceptionnelles situations de transmission tardive. (Grade A)
- Pour affirmer l'absence d'infection à VIH chez le nourrisson de mère VVIH allaité, il est recommandé d'avoir une PCR ARN VIH négative 3 mois après l'arrêt définitif de l'allaitement. (Grade A)

En cas d'infection maternelle à VIH-2, les règles de prescription des tests diagnostiques sont les mêmes que celles décrites pour VIH-1, en soulignant la nécessité des deux prélèvements négatifs dont un à distance de l'interruption d'une éventuelle prophylaxie postnatale pour affirmer une non-infection et celle de deux prélèvements positifs pour un diagnostic d'infection. Seules les techniques de détection spécifiques d'ADN VIH-2 (laboratoires spécialisés) sont recommandées car la mesure de l'ARN VIH-2 plasmatique n'a pas été évaluée dans le contexte du diagnostic de l'enfant. (AE)

7.9. Quelles vaccinations et quelles prophylaxies anti-infectieuses proposer aux nourrissons non infectés de mères VVIH ?

Prophylaxie de la pneumocystose

Le risque de pneumocystose existe seulement chez les nourrissons infectés par le VIH. Du fait de l'accessibilité au diagnostic précoce du VIH et de la diminution majeure du taux de transmission verticale dans le monde, les recommandations de l'OMS sur la prescription d'une prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole chez les nouveau-nés de mères VVIH ont progressivement évolué [237]. Celles de 2021 continuent de recommander une prophylaxie par cotrimoxazole chez les enfants à haut risque d'infection jusqu'au diagnostic de non contamination [186]. Une méta-analyse récente regroupant 1257 études dont 7 essais randomisés a montré que ce traitement n'avait aucun bénéfice sur la mortalité chez ces enfants [238]. Deux études randomisées ont même montré que son utilisation était associée à un déséquilibre du microbiote intestinal et une augmentation du risque de colonisation à bactéries résistantes [239, 240]. Cette prophylaxie pouvait cependant être utile pour prévenir le

paludisme. Par ailleurs, il existe un risque important d'effets indésirables en cas d'utilisation du cotrimoxazole chez le nouveau-né.

Au vu de ces données, de la disponibilité du diagnostic précoce et de la diminution du taux de transmission du VIH à moins de 0,5% (0,2% sur la période 2011-2017 dans la cohorte française périnatale) [2], la recommandation systématique d'une prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole, même en cas de haut risque d'infection, ne semble plus adaptée aux nouveau-nés de mères VVIH en France.

Autres infections

Plusieurs études ont montré une augmentation du risque des infections sévères chez les enfants exposés non infectés (HIV exposed and uninfected, HEU) que ce soit dans les pays à haut revenus ou à revenus intermédiaires [241-244]. La cause de l'augmentation de ce risque est mal connue. Elle pourrait être liée à l'exposition du fœtus à un environnement inflammatoire in utero qui pourrait conduire à l'altération de réponses immunitaires cellulaires vis-à-vis des infections et de la vaccination chez les HEU [245].

Parmi ces infections, les cohortes belge, française et plus récemment espagnole ont montré une augmentation de survenue d'infections invasives à streptocoque du groupe B, majoritairement tardives, chez les nourrissons de mères VVIH par rapport aux nourrissons de mères séronégatives[241, 244].

Par ailleurs, une étude a montré un sur-risque d'infections sévères à bactéries encapsulées chez les nourrissons dont les mères avaient des CD4 <500 / μ L à l'accouchement [246].

Le risque d'infection congénitale à CMV semble également être augmenté chez ces nourrissons, surtout en l'absence de contrôle immunovirologique optimal maternel [247]. Depuis l'avènement des multithérapies ARV pendant la grossesse, le risque d'infection à CMV a considérablement diminué chez les HEU, atteignant des niveaux comparables à ceux observés dans la population générale [248]. Cependant plusieurs études montrent qu'en cas d'infection congénitale à CMV, la charge virale CMV est plus élevée chez les HEU en comparaison aux nouveau-nés de mères non VIH, exposant les nouveau-nés à un risque plus élevé de complications [249]. Chez les HEU, le niveau de charge virale CMV semble être corrélé au statut immunovirologique de la mère[250].

Co-infection VIH-VHB chez la mère

En France, la transmission du VHB par voie materno-fœtale est prévenue par l'administration aux mères co-infectées d'un traitement ARV incluant du TDF ou du TAF et de 3TC ou FTC (permettant généralement l'obtention d'une PCR ADN VHB indétectable à l'accouchement) et par la réalisation d'une sérovaccination du nouveau-né dès la naissance. Le risque de transmission pendant la grossesse et lors de l'accouchement est donc extrêmement faible, sinon nul.

Co-infection VIH-VHC chez la mère

La transmission materno-fœtale du VHC est augmentée en cas co-infection maternelle par le VIH [251]. Cependant, l'utilisation des multithérapies anti-VIH pendant la grossesse diminue ce risque.

Comme pour le VIH, le diagnostic sérologique de la transmission materno-fœtale du VHC n'est possible qu'après l'âge de 18 mois et comme pour l'adulte, l'infection par le VHC n'est parfois mise en évidence que par la détection de l'ARN VHC, alors que la sérologie est négative. Il est recommandé chez l'enfant de mère séropositive pour le VHC de faire une PCR ARN VHC à 3 mois et une sérologie à distance, mais pas avant l'âge de 18 mois voire 2-3 ans du fait de la probabilité de guérison spontanée dans l'intervalle et de l'absence de traitement possible avant l'âge de 3 ans [252].

Proposition de recommandations

- Il n'est pas recommandé de prescrire du cotrimoxazole chez les nouveau-nés de mères VVIH, sauf en cas d'infection à VIH confirmée. (Grade A)
- Il faut alerter sur la nécessité d'une vigilance accrue en cas de fièvre dans les premiers mois de vie du fait d'une possible augmentation du risque d'infection sévère (notamment vis-à-vis des infections par des bactéries encapsulées) chez les nourrissons exposés au VIH, et même si eux-mêmes ne sont pas infectés. (AE)
- Il est recommandé de dépister le CMV chez tous les nouveau-nés de mères VVIH, par PCR CMV salivaire. (AE)
- Il est recommandé d'appliquer le calendrier vaccinal en vigueur sans le retarder, en le renforçant par une injection supplémentaire à 3 mois de vaccin anti-pneumococcique conjugué (schéma de vaccination de type 3+1 à 2, 3, 4 et 11 mois) (Grade A) ; et d'attendre le diagnostic de non-infection à M3 seulement chez les nourrissons à risque intermédiaire ou élevé d'infection avant de réaliser le BCG ou tout autre vaccin vivant. (AE)
- Il est recommandé, en cas de co-infection maternelle VIH-VHB, de réaliser une sérovaccination anti-VHB à la naissance (Grade A). Une sérologie VHB devra être réalisée entre 18 mois et 2 ans de vie (soit 6 mois après le schéma vaccinal complet) afin d'infirmier le diagnostic d'infection verticale et de s'assurer de la présence d'anticorps anti-HBs à titres protecteurs (permettant notamment de prévenir le risque d'infection horizontale). (AE)
- En cas de co-infection maternelle VIH-VHC, la recherche du VHC chez le nourrisson doit être effectuée à 3 mois par détection de l'ARN du VHC et 18 mois par sérologie. (AE)

7.10. Quelle surveillance post-natale proposer aux enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse ?

La surveillance postnatale des enfants exposés permet de dépister de manière précoce une éventuelle infection (voir chapitre « VIH et enfant infecté » pour surveillance ultérieure) et de détecter d'éventuelles complications du fait d'avoir été exposés au VIH et aux ARV pendant la grossesse et dans les semaines suivant la naissance.

Afin de dépister de manière précoce une éventuelle infection, les recommandations européennes préconisent de réaliser un suivi par PCR à la naissance, 2 semaines après l'arrêt du traitement ARV et à l'âge de 3 mois chez le nourrisson non allaité. En cas d'allaitement, il est stipulé que des PCR soient réalisées régulièrement durant l'allaitement, puis 2 à 4 semaines après l'arrêt et enfin 3 mois après l'arrêt [185].

La surveillance d'éventuelles complications à court, moyen et long terme des enfants exposés mais non infectés par le VIH (HEU) reste une priorité même si les traitements ARV utilisés pendant la grossesse et la prophylaxie postnatale ne semblent pas avoir la toxicité des molécules telle que la ZDV ou d'autres INTI qui étaient largement utilisés dans les premières années de la PTME. Les risques malformatifs ont été abordés précédemment mais d'autres risques doivent être abordés dans le contexte du suivi des HEU.

L'augmentation de la mortalité chez les HEU en comparaison avec les enfants non exposés de mères séronégatives pour le VIH a été décrite dans une méta-analyse réalisée à partir de cohortes issues de

pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires [253]. Cette augmentation de la mortalité n'a pas été décrite dans les pays à haut revenu mais incite à avoir une vigilance à long terme sur le devenir de ces enfants.

L'augmentation de la morbidité infectieuse chez les HEU doit être prise en compte. Plusieurs études ont montré une augmentation du risque des infections sévères chez les HEU que ce soit dans les pays à haut revenus ou à revenus intermédiaires incitant à une vigilance particulière des risques infectieux chez ces nourrissons et à proposer une vaccination optimale dans les premiers mois de vie [241-244]. La cause de l'augmentation de ce risque est mal connue. Elle pourrait être liée à l'exposition du fœtus à un environnement inflammatoire in utero qui pourrait conduire à l'altération de réponses immunitaires cellulaires vis-à-vis des infections et de la vaccination chez les HEU [245].

En raison de la toxicité décrite pour les INTI (particulièrement la ZDV) une surveillance systématique de certains paramètres doit être effectuée, notamment hématologiques (anémie, neutropénie), hépatiques, de la fonction rénale et du bilan phosphocalcique. Sur le plan clinique on restera attentif à toute anomalie clinique particulièrement sur le plan neurologique ou cardiaque qui pourrait justifier d'explorations plus approfondies notamment à la recherche d'une toxicité mitochondriale.

Des troubles de la croissance staturo-pondérale et des troubles métaboliques ont été décrits dans plusieurs études dans des pays aux ressources limitées ou intermédiaires [254-256], avec des données discordantes dans les pays à haut revenus [257]. Une cohorte d'Amérique du nord a mis en évidence une proportion d'obésité et d'hypertension artérielle chez les enfants et adolescents HEU supérieure à ceux de la population générale posant la problématique d'un risque cardio-métabolique spécifique à long terme [258].

De nombreuses études ont évalué le développement psychomoteur des HEU en comparaison à la population générale en particulier dans les pays aux ressources limitées ou intermédiaires. Les résultats de ces études sont contradictoires probablement en lien avec l'inclusion de populations hétérogènes et de critères de jugement variés. Une grande étude régionale réalisée en Afrique de l'Est et du Sud a mis en évidence un neuro-développement normal dans les limites inférieures de la moyenne chez les HEU [152]. Une seule étude a mis en évidence une association entre une diminution du développement cérébral précoce à l'IRM des nouveau-nés HEU en comparaison aux autres nouveau-nés [259]. Enfin une vigilance particulière au plan neurodéveloppemental devra être proposée chez des enfants HEU exposés à l'EFV et au DTG bien que jusqu'à présent aucune étude ne démontre formellement dans ce domaine un risque spécifique associé à une molécule [79].

Le risque potentiel de cancer associé à l'exposition du fœtus au traitement ARV et en particulier aux INTI n'a été démontré que pour la DDI qui n'est plus utilisée depuis plusieurs années [76, 260]. Une vigilance est conseillée chez tous les enfants HEU sur le long terme.

D'autres toxicités spécifiques à certains traitements doivent être recherchées. En cas d'exposition à l'ATV ou au RAL in utero (et probablement au DTG), il est nécessaire de surveiller la bilirubinémie dans les premiers jours en plus du prélèvement au sang de cordon. La surveillance des enfants exposés au TDF et/ou au TAF in utero n'est pas encore clairement définie en raison de la complexité de l'analyse du métabolisme tubulaire rénal et de l'ostéodensitométrie chez le nourrisson.

Proposition de recommandations

Afin de confirmer l'absence de contamination et de monitorer la toxicité liée à l'exposition des nourrissons aux traitements ARV, pendant la grossesse ou après la naissance, le calendrier suivant est recommandé :

– Chez le nouveau-né à faible risque d'infection non allaité

	J0-J3	S4-S6*	M3	M6	M12	M18-24
Examen clinique	x	x	x	x	x	x
PCR ARN VIH	x	x	x			
Sérologie VIH						x
NFS-Plaquettes	x	x	x			x
Créatinine	x		x			x
Ca, Ph	x	x	x			x
ASAT, ALAT, bilirubine	x	x	x			x
PCR CMV salivaire	x					

*2 à 4 semaines après l'arrêt de la prophylaxie post-natale

En cas d'infection, la suite de la surveillance se fera selon le calendrier de surveillance de l'enfant infecté

– Chez le nouveau-né à faible risque d'infection allaité

	J0-J3	S4-S6	M3	M6	M9	M12	M18
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x
PCR ARN et ADN VIH	x	x	x	x	x* (ARN seulement si allaitement stoppé à M6)	x*	x*
Sérologie VIH							x
NFS-Plaquettes	x	x	x				x
Créatinine	x		x				x
Ca, Ph	x	x	x				x
Bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine)	x	x	x	x	x*	x*	x
PCR CMV salivaire	x						

En cas d'infection, la suite de la surveillance se fera selon le calendrier de surveillance de l'enfant infecté

* Si l'allaitement se prolonge au-delà de 6 mois, quelle que soit sa durée, il est nécessaire de poursuivre un suivi clinique ainsi qu'un suivi de la PCR ARN et ADN VIH et du bilan hépatique tous les 3 mois pendant l'allaitement, et la PCR ARN VIH 3 mois après l'arrêt de l'allaitement.

— Chez le nouveau-né à haut risque d'infection (non allaité)

	J0-J3	M1*	M2**	M3	M6	M12	M18-M24
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x
PCR ARN et ADN VIH	x	x	x	x	x (ARN seulement)		
Sérologie VIH							x
NFS-Plaquettes	x	x	x	x			x
Créatinine	x		x	x			
Ca, Ph	x	x	x	x			x
Bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine)	x	x	x	x			
PCR CMV salivaire	x						

*Fin de la prophylaxie post-natale

**4 semaines après l'arrêt de la prophylaxie post-natale

En cas d'infection, la suite de la surveillance se fera selon le calendrier de surveillance de l'enfant infecté

- Les risques pour l'enfant d'une exposition intra-utérine aux ARV ne se limitent pas aux malformations ; des effets tardifs ont été décrits. (Grade C)
- Une pharmacovigilance (telle que réalisée dans la cohorte nationale EPF et sa suite VIROPREG est particulièrement recommandée pour les molécules récentes pour lesquelles il n'existe pas ou peu de données. (AE)
- Une évaluation, notamment neuro développementale, doit être poursuivie sur le long terme pour les enfants ayant été exposés aux ARV. (AE)
- Les familles doivent être informées de l'importance de signaler un événement clinique significatif à leur médecin traitant et/ou au centre qui a suivi l'enfant dans les premiers mois de vie. Le praticien prenant en charge la mère peut aussi avoir un rôle de dépistage au long terme d'événements cliniques significatifs chez l'enfant par le recueil d'informations auprès de la mère.

- Tout événement clinique inexpliqué, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie, d'une déclaration au centre de pharmacovigilance régional ainsi qu'à la cohorte VIROPREG prochainement opérationnelle. Ces structures qui travaillent en étroite collaboration sont aussi en lien avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).
- Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois ; il doit être poursuivi autant que nécessaire en cas de symptomatologie inexpliquée.
- En cas d'allaitement prolongé, le suivi devra être prolongé pendant toute la durée de l'allaitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt définitif. (AE)

7.11. Quelle prise en charge sociale et psychologique proposer aux nourrissons et aux mères VVIH ?

7.11.1. Aspects sociaux et réglementaires

La précarité est particulièrement fréquente dans ce contexte. Les nourrissons nés de mères VVIH bénéficient d'une prise en charge à 100 % à initier à la naissance, qui se poursuit jusqu'à l'âge de 2 ans. Il est indispensable de s'enquérir des conditions de vie de la famille sur le plan social, en se faisant aider, si besoin, d'un service social et des structures associatives.

En l'absence de risques infectieux pour les collectivités et dans le souci de préserver le secret médical, aucune information spécifique n'est donnée aux structures d'accueil des nourrissons (crèches, assistantes maternelles, haltes-garderies...). Le carnet de santé ne doit pas faire mention du traitement préventif de la TME reçu par l'enfant à la sortie de la maternité, ni de l'infection maternelle par le VIH. Jusqu'au diagnostic de non-contamination, en cas de contre-indication temporaire du BCG, cette mention doit apparaître (au crayon) et doit être effacée après ce diagnostic.

Il est souhaitable d'informer le médecin de PMI ou le médecin traitant, après accord des parents, sur le suivi de l'enfant à la fois pour le bon déroulement des vaccinations mais aussi pour l'éventuel repérage à long terme d'évènements cliniques inhabituels.

La situation dans laquelle le père n'est pas informé de la séropositivité de la mère ni des objectifs spécifiques de suivi du nouveau-né est parfois rencontrée. Cette situation justifie une approche au cas par cas, discutée en réunion multidisciplinaire. Selon la législation française, un père détenant l'autorité parentale doit, à sa demande, pouvoir disposer de toutes les informations concernant la santé de son enfant. Le pédiatre, au même titre que l'infectiologue de la mère, doit s'employer à obtenir l'accord de celle-ci pour informer le père sur le suivi de l'enfant. Le soutien médico-psycho-social de la mère sera particulièrement renforcé dans cette situation.

7.11.2. Accompagnement des nourrissons - Relations avec les parents

Toute annonce de séropositivité est un traumatisme psychique. Ce traumatisme est encore plus important quand le diagnostic est porté à l'occasion de la grossesse. Le risque de transmettre le virus à son enfant génère angoisse et troubles dépressifs qui peuvent retentir sur la qualité des relations parents-enfants et sur l'observance du traitement pendant la grossesse et dans les mois qui suivent la naissance [261, 262]. Une proposition d'entretien psychologique pendant la grossesse et dans le mois suivant l'accouchement paraît fondamentale. Le dialogue porte alors en général autant sur un travail de prévention dans la relation mère-enfant que sur la souffrance des parents à évoquer leur propre séropositivité. Il est aussi très important d'aborder la question des modes de transmission du virus :

beaucoup de mères n'osent pas toucher ni embrasser leur enfant de peur de le contaminer alors que l'on sait que l'absence durable de contact physique avec un bébé est préjudiciable à son bien-être et à son développement psychomoteur et intellectuel [261]. La proportion de familles monoparentales est beaucoup plus élevée chez les nourrissons de mères VVIH (données EPF) engendrant des difficultés éducatives additionnelles. Ces difficultés peuvent être associées chez l'enfant à des troubles du comportement et des apprentissages.

Les objectifs de l'accompagnement psychologique sont de :

- Repérer la détresse psychique des mères VVIH aggravée par leur isolement (migration, secret vis-à-vis de leur statut) et l'éventuelle survenue d'une dépression du post-partum
- Observer l'établissement de liens d'attachement parents-enfant
- Informer précocement les parents sur l'absence de transmission du virus par les gestes et attitudes de la vie quotidienne.
- Rassurer les parents sur leur capacité à prendre soin de leur enfant
- S'assurer que les parents comprennent les explications données et les modalités des traitements prescrits et qu'ils peuvent s'exprimer en toute confidentialité. Cela peut justifier dans certains cas le recours à des interprètes indépendants voire à une médiation interculturelle
- Insister auprès des mères VVIH sur l'importance de l'adhésion à leur propre traitement

Lorsque l'allaitement maternel n'est pas recommandé, il faudra permettre à la mère d'exprimer sur le vécu et la perception des conséquences personnelles, familiales et sociales de cette non-recommandation.

Si l'allaitement est autorisé, il faudra accompagner la mère afin qu'il se poursuive dans les meilleures conditions de sécurité pour l'enfant.

Proposition de recommandations

Tout nourrisson de mère VVIH doit bénéficier d'une prise en charge à 100% dans les 2 premières années de sa vie (ALD30).

Il est recommandé qu'aucune information concernant le statut sérologique de la mère ni la prévention postnatale du nouveau-né ne soit inscrite dans le carnet de santé de l'enfant.

Quel que soit le niveau de risque de transmission mère-enfant du VIH, un soutien/accompagnement psychologique et social pré et post-natal justifiant une prise en charge multidisciplinaire est recommandée chez la mère VVIH.

8. Comment accompagner les mères vivant avec le VIH pour choisir les modalités d'allaitement et prévenir le risque de transmission ?

Dans la population générale, la promotion de l'allaitement maternel fait partie des bonnes pratiques en raison des nombreux bénéfices pour la santé de l'enfant et de la mère et les contre-indications sont exceptionnelles.

Les mères VVIH peuvent désirer allaiter leur enfant pour de nombreuses raisons : renforcement du lien affectif avec le bébé, protection conférée par la transmission des anticorps maternels contre diverses maladies infectieuses, raisons culturelles, pratiques ou financières, crainte de la stigmatisation.

Jusqu'à présent, en France l'allaitement au sein était contre-indiqué en cas d'infection maternelle par le VIH en raison du risque bien documenté de transmission postnatale. Cette contre-indication est actuellement rediscutée dans le contexte du TasP, avec l'obtention d'une charge virale indétectable au long cours chez une majorité de femmes sous traitement ARV [2], et de la PrEP.

En Afrique sub-Saharienne et autres régions à ressources limitées, la recommandation est au contraire d'allaiter au sein, pour des raisons économiques, nutritionnelles et pour le bénéfice/risque global sur la mortalité infantile. L'allaitement artificiel entraîne en effet un risque accru de mortalité dans ces pays [3]. Des données récentes d'Afrique du Sud [263] montrent que l'allaitement est responsable de 30 à 40% des nouvelles infections à VIH pédiatriques parmi lesquelles une partie est en rapport avec une séroconversion maternelle tardive, voire en cours d'allaitement, ou associée à des échecs virologiques survenant pendant la période d'allaitement.

Dans la plupart des pays à ressources élevées, où le lait artificiel est aisément disponible, les recommandations restent en faveur de l'allaitement artificiel, qui supprime totalement le risque de transmission par l'allaitement au sein. Cependant, la plupart acceptent le principe d'accompagner dans une démarche de réduction des risques les femmes qui décident d'allaiter [1, 5]. Les recommandations suisses vont plus loin depuis 2018 [191], sans pour autant recommander l'allaitement maternel : elles considèrent que dans « le scénario optimal » où la femme est compliant à la prise de son traitement ARV, avec un suivi régulier et une charge virale VIH plasmatique <50 copies/mL tout au long de la grossesse et de l'allaitement maternel, le risque théorique de TME est pratiquement nul. Elles préconisent d'aborder avec les femmes le choix du mode d'alimentation du nouveau-né pour aboutir à une décision partagée. Dans cette situation optimale, les recommandations suisses sont de ne plus administrer de traitement préventif au nouveau-né.

8.1. Quel est le risque de transmission du VIH par l'allaitement au sein ?

En l'absence de contrôle virologique chez la mère, le risque de transmission par l'allaitement maternel est élevé, de l'ordre de 1% par mois d'allaitement en l'absence de traitement ARV [264]. Par ailleurs, un échec virologique ou une complication de l'allaitement au sein pourrait exposer l'enfant à un risque de transmission.

8.1.1. Quel est le risque de transmission du VIH par l'allaitement au sein chez une femme en succès virologique ?

On ne peut pas affirmer à ce jour (décembre 2023) que l'équation « charge virale indétectable = infection intransmissible » (U=U) soit vérifiée dans le cadre de l'allaitement maternel, comme on peut l'affirmer pour le TasP dans le cadre de la transmission sexuelle et celui de la transmission verticale au cours de la grossesse et de l'accouchement. Lorsque la mère a débuté le traitement ARV pendant sa grossesse, les méta-analyses [264] estiment le risque de transmission post-natale chez les enfants à 0,2% par mois d'allaitement (0,16% par mois d'allaitement si le traitement était initié avant la grossesse). Le risque potentiel reste similaire du début à la fin de l'allaitement au sein. En multipliant par le nombre de mois d'allaitement, cela pourrait aboutir à un risque de 2% à un an.

Il n'y a pas de données publiées permettant de connaître le risque de transmission par le lait d'une femme en situation de succès virologique au long cours, car il n'y a pas de grande étude de cohorte de mères ayant une charge virale VIH constamment indétectable.

Quelques études réalisées en Afrique sub-saharienne ont évalué la transmission du VIH-1 pendant l'allaitement maternel chez des femmes ayant commencé leur traitement ARV au cours de la grossesse et l'ayant poursuivi pendant l'allaitement. Un cas de transmission postnatale chez un enfant dont la mère avait une charge virale <37 copies/mL à la fois dans le plasma et dans le lait, au plus près du moment présumé de la transmission, a été décrit [265]. Dans l'étude Mma Bana, 2 cas de transmission du VIH via l'allaitement maternel ont été rapportés parmi plus de 500 couples mère/enfant ; dans ces 2 cas, la charge virale était <50 copies/mL dans le plasma maternel et le lait 1 mois et 3 mois après l'accouchement [266]. Dans l'essai PROMISE, qui a inclus plus de 2 400 femmes pour comparer l'efficacité de la prophylaxie ARV prolongée du nourrisson vs. le traitement ARV maternel pour prévenir la transmission du VIH pendant l'allaitement, 2 cas de transmission ont été signalés dans le bras traitement ARV maternel malgré une charge virale maternelle plasmatique <40 copies/mL à la date à laquelle les premiers échantillons des nourrissons ont été testés positifs [267]. Dans le suivi postnatal à 72 mois de l'essai DOLPHIN-2, un cas de transmission postnatale a été rapporté malgré le contrôle virologique chez la mère (sous EFV/TDF/3TC) [268]. Dans une étude en Tanzanie, les seuls cas de transmission du VIH pendant l'allaitement au sein sont survenus en l'absence de contrôle virologique chez la mère ; il n'y a eu aucune transmission en cas de succès virologique [269]. Très récemment, Nagot et al [270] ont présenté en congrès une grande étude prospective multicentrique en Afrique où aucun cas de transmission n'a eu lieu en cas de charge virale maternelle maintenue <50 copies/mL pendant la durée de l'allaitement.

Il y a encore très peu de données issues de pays à ressources élevées (décembre 2023). En Suisse, où l'option de l'allaitement maternel a été ouverte en 2018 pour les femmes en situation de contrôle virologique optimal, et où la prophylaxie post-natale n'est plus utilisée sauf en cas d'échec virologique maternel depuis 2016, 20 femmes parmi les 41 de la cohorte mère-enfant suisse qui remplissaient les conditions de contrôle virologique optimal en 2019-2020 ont opté pour l'allaitement maternel [191]. Des cas sont également rapportés dans d'autres pays notamment 72 cas suivis aux USA et Canada [271], 13 en Italie [272], 2 en Belgique [273]. Une publication allemande rapporte 30 enfants allaités au sein sans cas de transmission ; la prophylaxie néonatale était généralement par ZDV pendant 6 semaines [274]. L'expérience britannique porte sur 96 cas d'allaitement maternel, dont le suivi n'est pas encore complet [275]. Les auteurs notent que dans un quart des cas, les mères n'ont pas respecté le suivi préconisé, ce qui constitue le point faible de la stratégie d'allaitement accompagné. La durée moyenne d'allaitement au sein était de 56 jours, avec une grande variabilité. Il y a eu échec virologique dans 6%

des cas. Dans ces différentes séries, il n'y a pas eu de cas de transmission mais les effectifs sont trop faibles pour valider statistiquement l'hypothèse d'une absence de transmission résiduelle.

Données virologiques

La présence de VIH dans le lait concerne le virus libre (ARN) et les cellules infectées (ADN proviral), dont la persistance est décrite sous traitement ARV efficace [276]. Les deux formes virales sont impliquées dans la transmission par l'allaitement maternel, même s'il est actuellement impossible de quantifier précisément la part que prennent ces deux mécanismes dans la transmission. Ceci a pu être objectivé en comparant les quasi-espèces virales présentes dans le lait sous forme libre (ARN) ou associée aux cellules (ADN) avec le virus transmis à l'enfant. Il semble qu'une transmission par l'allaitement maternel via des cellules infectées soit plus fréquente en début d'allaitement, au moment où le contenu cellulaire du lait maternel est maximal [277]. On attend l'application de nouvelles techniques de mesure du réservoir VIH par PCR digitale (IPDA).

Diverses cellules du lait peuvent servir de réservoirs au VIH, dont les lymphocytes T CD4+, activés ou quiescents, et les macrophages [276]. Quant au microchimérisme materno-infantile, il résulte de deux mécanismes principaux : le transfert transplacentaire de cellules maternelles vers le fœtus et le transfert de cellules maternelles présentes dans le lait maternel vers le nourrisson pendant l'allaitement. Les cellules impliquées dans le microchimérisme induit par l'allaitement sont essentiellement des cellules souches et des cellules progénitrices, dont certaines expriment CD4 à leur surface et pourraient donc être impliquées dans la transmission du VIH. Aucune donnée n'est disponible dans la littérature pour conclure sur un risque lié au microchimérisme induit par l'allaitement et la précocité (premières semaines de l'allaitement, avant le « gut closure ») du transfert de cellules de la mère au nourrisson ou lors d'inflammation mammaire.

Concernant la charge virale, il peut exister des discordances entre le sang et le lait, le plus souvent détectable dans le sang mais pas dans le lait, l'inverse étant parfois rapporté. Il existe en moyenne un log de différence entre la charge virale dans le plasma et dans le lait. Il y a une association entre l'exposition cumulée à l'ARN viral dans le lait et le risque de transmission postnatale [278]. Il en est de même pour l'ADN proviral (virus associé aux cellules).

Dans les publications, les tests virologiques sur le lait ont été effectués rétrospectivement dans le cadre de la recherche sans être utilisés pour la pratique clinique. Ainsi, aucune recommandation ne peut être formulée actuellement sur l'intérêt de rechercher le VIH dans le lait maternel en routine.

8.1.2. Faut-il toujours décourager l'allaitement mixte ?

Des études réalisées en Afrique avant l'avènement des ARV avaient montré un risque de transmission accru du VIH en cas d'allaitement non exclusif par rapport à un allaitement exclusivement au sein. Cette constatation pourrait s'expliquer en partie par une inflammation locale digestive transitoire chez le nourrisson lors de l'introduction d'un aliment de complément (liquide ou solide). La re-lactation (reprise de l'allaitement après interruption prolongée) semblait exposer [279] à une charge virale VIH dans le lait et à un risque probablement augmenté de transmission.

Il n'existe aucune étude sur le sujet provenant de pays à ressources élevées. Les circonstances sont très différentes dans le contexte français, du fait des conditions d'hygiène, des pratiques différentes de compléments, de la suppression virale et de l'amélioration de la réponse immune induites par le traitement ARV.

Par précaution, si l'allaitement est maternel, il doit être exclusif au début pour favoriser la mise en route, puis on doit encourager l'allaitement maternel exclusif dans les premiers mois, ce qui ne doit

pas empêcher l'utilisation de lait « maternisé » si nécessaire, ainsi qu'une diversification alimentaire à partir de six mois.

8.1.3. Quels sont les risques en cas de complications lors de l'allaitement ?

Certains facteurs de risques ont été décrits dans des études anciennes avec des mères qui n'étaient pas traitées par ARV [280]. Les données actuelles montrent que de manière générale il n'y a pas de risque lié à l'exposition au sang sous ARV en succès thérapeutique. Cela permet de rassurer sur les risques liés aux crevasses du mamelon.

En revanche, l'infection (mastite, abcès) peut augmenter l'excrétion virale dans le lait, ce qui justifie des précautions.

Pour ce qui concerne la candidose buccale chez le nourrisson, également étudié comme facteur de risque uniquement en l'absence de traitement ARV, la conduite à tenir consiste simplement à la traiter et à prévenir les récurrences.

8.1.4. Quelle est l'influence de la durée de l'allaitement ?

La durée de l'allaitement est clairement associée au risque de transmission.

Ainsi, dans l'essai PROMISE-PEP/ANRS12174, le risque de transmission était équivalent dans la période de 0 à 6 mois (0,7%) et dans la période de 6 à 12 mois (0,7%) [204]. De plus, dans les suites de ce même essai, les enfants non infectés à 12 mois ont été testés pour le VIH à l'âge de 5-6 ans (4 à 5 ans après la fin de l'essai). Deux pour cent d'entre eux étaient infectés par le VIH, tous ayant été allaités au sein au-delà de 12 mois. Ceci indique que des cas de transmission tardive sont possibles, en particulier si l'allaitement est prolongé au-delà de la période couverte par une intervention de prévention.

Il n'a jamais été démontré de période d'allaitement maternel particulièrement à risque de transmission du VIH. Le VIH peut être transmis à tous moments pendant l'allaitement, y compris pendant les phases tardives de celui-ci [281].

Étant donné que le risque de transmission dépend de la durée de l'allaitement au sein, il nous paraît raisonnable de conseiller (comme le font aussi d'autres recommandations dans le monde), un sevrage précoce, avant 6 mois, l'âge de la diversification.

8.1.5. Existe-t-il des risques spécifiques en cas de prématurité ?

Il n'existe pas de données sur un éventuel risque accru de transmission par l'allaitement maternel chez l'enfant prématuré par rapport aux enfants nés à terme.

Le principal facteur de risque est l'absence de contrôle virologique chez la mère.

En cas de prématurité à un terme où l'allaitement au sein complet n'est pas possible, un allaitement artificiel ou par lait de banque sera réalisé. Le don de lait maternel dirigé n'est pas autorisé, comme dans toutes les situations à risque viral. Un relais par l'allaitement maternel lorsque l'état et le poids de l'enfant le permet pourrait faire l'objet d'une discussion au cas par cas. Dans ces cas il convient de prévoir la possibilité pour la mère de tirer le lait et le jeter jusqu'à obtention du poids nécessaire pour l'enfant.

8.1.6. Faut-il rajouter une PrEP systématiquement pour le nourrisson en cas d'allaitement chez une femme traitée au long cours par ARV en succès thérapeutique ?

Plusieurs essais majeurs ont été menés en Afrique sub-saharienne [204, 282, 283] [284, 285] [208] sur l'efficacité de la prophylaxie ARV prolongée chez le nouveau-né, avec la NVP, la 3TC, le LPV, montrant des résultats équivalents à ceux d'un traitement ARV maternel pendant l'allaitement au sein. Dans l'essai ANRS12174/PROMISE-PEP [204], une prophylaxie quotidienne par 3TC vs. LPV/r a été administrée depuis la naissance jusqu'à la cessation de l'allaitement maternel (maximum un an), chez des nourrissons exposés au VIH dont les mères n'étaient pas éligibles au traitement ARV (la recommandation de l'époque était de ne traiter que les femmes ayant moins de 350 lymphocytes T CD4/ μ L). Le taux de transmission postnatal à un an était dans les deux groupes extrêmement faible (1,4% en intention de traiter, de l'ordre de 0,5% per protocole) et la tolérance excellente, si l'on excepte un discret retard de croissance dans le groupe LPV/r [213]. Un nouvel essai randomisé a été mené en Zambie et au Burkina Faso pour tester l'efficacité d'une prophylaxie post natale par 3TC initiée ou non à partir de la consultation de 6-8 semaines après la naissance chez les nourrissons allaités nés de mères VVIH basée sur la CV maternelle (CV < ou >1000 copies/mL à la naissance et retestée à M6). [224, 286]

Parmi 1506 enfants de mères PVVIH non-infectés à la naissance et allaités au sein, un seul cas de transmission sur dans le groupe avec contrôle de la CV maternelle et 3TC si >1000 copies/mL ; il s'agissait d'une mère ayant une charge virale à 6350 copies/mL à 6 semaines post-partum. Dans le groupe ne recevant pas de 3TC, il y a eu 6 cas d'infection pendant l'allaitement sur 753.

Depuis mars 2021, l'OMS recommande de surveiller la charge virale plasmatique maternelle et d'administrer une prophylaxie ARV au nourrisson en cas de charge virale maternelle détectable, ceci jusqu'à la démonstration de l'indétectabilité sur un nouvel échantillon de plasma [186].

Des travaux de recherche sont en cours pour développer de nouvelles stratégies de prévention universelles, comportant la PrEP, y compris à libération prolongée, mais aussi l'immunothérapie (anticorps neutralisants) pendant la grossesse ou pendant l'allaitement [276].

On peut conclure que la PrEP prolongée chez le nouveau-né permet de réduire le risque de transmission du VIH par le lait en l'absence de succès virologique chez la mère, sans le supprimer.

Cependant, il n'y a pas encore de publication d'une étude d'envergure sur la PrEP prolongée dans un contexte de traitement ARV maternel au long cours. Dans les pays à ressources limitées, la PrEP prolongée n'est pas recommandée en cas de succès virologique du traitement ARV maternel.

Ainsi, les recommandations françaises sont fondées sur un consensus d'experts. Il n'y a pas de recommandations spécifiques sur ce point dans les pays à ressources élevées. Les Suisses ne recommandent plus de prophylaxie postnatale chez l'enfant lorsque la mère est en succès virologique, même en cas d'allaitement au sein. Les Américains n'ont pas atteint de consensus sur le sujet [1], les canadiens recommandent divers types de prophylaxie de la trithérapie à la monothérapie de NVP jusqu'à 4 semaines après le sevrage [Khan S 2022] et les britanniques [5] recommandent la PrEP usuelle par ZDV pendant 2 à 4 semaines. Dans tous les cas un suivi très régulier de la CV maternelle (tous 1-3 mois) est requis.

En France, la prophylaxie néonatale de première intention est la NVP, qui contrairement à la ZDV ne pose pas de problèmes de tolérance notamment hématologique. Elle est administrée en une fois par jour, donc peut être aisément donnée par la mère en toute discrétion vis-à-vis de l'entourage. La 3TC en 2 prises par jour est une alternative envisageable en concertation multidisciplinaire en cas

d'antécédent de résistance à la NVP. La prophylaxie prolongée par ZDV est déconseillée en raison de ses effets toxiques notamment hématologiques.

L'argumentaire pour poursuivre la prophylaxie néonatale pendant toute la durée de l'allaitement au sein repose donc sur deux éléments :

- Le manque de certitude dans l'état actuel des connaissances sur indétectable = intransmissible dans le contexte de l'allaitement.
- L'intérêt d'offrir une plus grande sécurité et sérénité en cas de complications de l'allaitement ou d'échec virologique pendant la période d'allaitement, compte-tenu de la difficulté pour les mères dans la vie réelle dans cette période du post-partum d'avoir une observance thérapeutique optimale et d'effectuer le suivi virologique recommandé.

La prophylaxie prolongée doit être discutée en RCP et faire l'objet d'une décision médicale partagée avec la mère (consentement et participation active) et si possible le père/co-parent avant la naissance, adaptée en fonction de l'histoire médicale et personnelle.

Après quelques mois d'allaitement maternel, la poursuite ou l'arrêt de la prophylaxie prolongée peut être réévaluée en cas de contrôle virologique maternel et de déroulement de l'allaitement optimaux.

En cas de rebond viral pendant l'allaitement, outre l'arrêt de l'allaitement au sein, et le contrôle immédiat de la PCR VIH de l'enfant, une prophylaxie post-exposition est recommandée. Elle correspond aux règles de la prophylaxie néonatale :

- Si la CV maternelle est <400 copies/mL poursuite de la NVP seule jusqu'à 2 semaines après l'arrêt de l'allaitement
- Si la CV maternelle est >400 copies/mL : poursuite de la NVP (discuter d'une majoration de la dose) pendant 2 semaines, associée à ZDV + 3TC pendant 4 semaines

Bien entendu en cas de PCR positive chez l'enfant, un traitement de 1^{re} ligne doit être débuté rapidement (cf chapitre « Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent vivant avec le VIH »).

L'attitude de double prévention systématique (TasP et PrEP) pendant l'allaitement sera à ré-évaluer régulièrement à mesure que plus de données seront disponibles, provenant de divers pays avec des pratiques différentes.

8.1.7. Y a-t-il des risques pour l'enfant du fait de l'exposition aux antirétroviraux maternels pendant l'allaitement ?

Le premier risque est celui d'une sélection de variants VIH résistants en cas de transmission, donc d'échec de la stratégie d'allaitement protégé.

Le deuxième risque est une potentielle toxicité liée à une exposition prolongée à des médicaments ingérés par l'allaitement. Les volumes de lait ingérés sont considérables, mais le passage dans le lait des médicaments ingérés par la mère est variable, et il y a peu de contre-indications véritables à ces médicaments chez le nourrisson (cf chapitre « Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent vivant avec le VIH »). Les données de sécurité sur la plupart des schémas thérapeutiques ARV modernes pendant l'allaitement sont rares. Plusieurs millions d'enfants chaque année sont exposés aux ARV via l'allaitement dans les pays à ressources limitées sans qu'il n'y ait aucune alerte de toxicité, toutefois il n'y a pas de surveillance active pour l'évaluer.

L'exposition de l'enfant aux ARV lors de l'allaitement dépend d'une part du passage des médicaments dans le lait maternel et d'autre part de l'absorption digestive chez le nourrisson. Cette exposition détermine le potentiel de toxicité et/ou l'éventuelle exposition thérapeutique.

Le passage des ARV dans le lait peut varier selon les molécules d'une même classe (voir tableau en annexe). Ainsi la plupart des INTI (ZDV, 3TC, FTC) passent dans le lait, avec pour le 3TC des concentrations plus élevées que chez la mère et une exposition du nourrisson à des taux thérapeutiques, alors que le passage du tenofovir (TDF ou TAF) est faible et ne semble pas entraîner d'exposition de l'enfant. Pour ce qui est des INNTI, le passage dans le lait est élevé pour la NVP et la RPV. Les IP et le ritonavir ont un faible passage dans le lait. Pour les INI, DTG et BIC sont présents à des concentrations très faibles dans le lait, alors que RAL est retrouvé à des concentrations thérapeutiques, ce qui semble lié à une moins forte liaison protéique.

Plusieurs molécules qui passent assez bien dans le lait n'entraînent pourtant pas de concentrations plasmatiques significatives chez l'enfant allaité : ZDV, FTC, EFV, RAL.

Il n'y a pas de données pour les molécules plus récentes, tels que la DOR et le CAB.

8.1.8. Quels sont les principes des nouvelles recommandations françaises ?

Les recommandations sont fondées sur les données épidémiologiques et virologiques résumées ci-dessus. Celles-ci ne permettent pas de recommander l'allaitement maternel, mais justifient de l'accompagner lorsque les conditions optimales sont réunies et la décision est validée.

Il est nécessaire d'aborder systématiquement le sujet de l'allaitement lors du suivi prénatal et de fournir des informations actualisées. En effet, une absence d'information et de discussion peut inciter la patiente à une recherche parallèle de conseils, à un allaitement non divulgué, voire un désengagement des soins de crainte d'un jugement négatif.

Les informations à donner sont contenues dans un document destiné aux patientes et à leurs accompagnants (voir document d'information). Elles rappellent notamment : 1) que l'allaitement maternel comporte un risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant qui est cumulatif pendant toute la durée de l'allaitement, 2) que le risque est élevé en l'absence de traitement ARV ou de mauvais contrôle de la charge virale maternelle et 3) que lorsque la mère prend un traitement ARV, avec une charge virale contrôlée au long cours <50 copies/mL pendant la grossesse et l'allaitement au sein, le risque théorique de TME est très faible. On ne peut toutefois pas affirmer un risque nul faute de données suffisantes à ce jour.

Même si la mère est traitée et en succès virologique, il est fondamental d'assurer un accompagnement à l'observance pendant toute la durée de l'allaitement maternel. Cela nécessite un engagement réciproque de la patiente et de l'équipe qui la suit.

La collaboration multidisciplinaire est fondamentale. Elle nécessite une organisation du centre de suivi, du réseau, autour de la mère et du bébé. Chaque centre doit rédiger un protocole de suivi détaillé et l'adapter à chaque couple mère-enfant. Dans le cas où la structure ne permet pas le suivi, la concertation et l'accompagnement du couple mère-enfant, il est envisageable d'orienter la patiente pendant la grossesse vers un centre plus spécialisé.

L'allaitement au sein est fortement déconseillé lorsque les conditions maternelles ne sont pas optimales : début du traitement tardif après le premier trimestre, charge virale non contrôlée, ainsi qu'en cas de problèmes psychologiques ou psychiatriques ou de difficultés de suivi. En pratique, l'équipe médicale peut se retrouver dans la nécessité de définir une approche de réduction de risques individualisée si la mère décide d'allaiter au sein contre l'avis médical.

8.2. Quelles sont les conditions requises pour envisager l'allaitement au sein par une mère vivant avec le VIH en France ?

Celles-ci sont fondées sur les données épidémiologiques et virologiques résumées dans l'argumentaire scientifique. Elles ne permettent pas de recommander l'allaitement maternel mais justifient de l'accompagner lorsque les conditions optimales ci-dessous sont réunies et que la décision est validée.

Proposition de recommandations

Les conditions optimales pour l'allaitement maternel sont (Grade B) :

- Traitement ARV débuté avant la conception ou au 1^{er} trimestre de grossesse.
- Historique de suivi régulier, d'observance optimale au traitement ARV et aux visites.
- Charge virale maternelle <50 copies/mL de façon stable mensuellement à partir de la fin du 1^e trimestre de la grossesse, soit 6 mois de contrôle virologique.
- Engagement de suivi renforcé pendant toute la durée de l'allaitement au sein.
- Capacité de l'équipe de réaliser l'accompagnement.

Si l'un des critères n'est pas rempli, l'allaitement au sein est formellement déconseillé. (Grade A)

8.3. Comment accompagner les mères vivant avec le VIH pour le choix des modalités d'allaitement ?

Proposition de recommandations

- Le sujet de l'allaitement doit être abordé systématiquement et précocement en consultation de suivi de grossesse. (AE)
- Il est conseillé d'impliquer le co-parent de l'enfant dans la discussion. Lorsque la patiente fait le choix du secret sur son statut virologique, le choix de l'allaitement ne modifie pas l'approche de l'équipe soignante. (AE)
- Après échange entre les équipes (obstétricale, d'infectiologie et pédiatrique), si tous les critères sont réunis pour le choix d'un allaitement maternel, cette option est à discuter avec la femme pendant la grossesse ; il s'agit d'une décision partagée.
- Il est recommandé de tracer la décision au cours d'une RCP autour de 36 SA. (AE)
- L'allaitement au sein est fortement déconseillé lorsque les conditions maternelles ne sont pas optimales : début du traitement tardif après le premier trimestre, charge virale non contrôlée, ainsi qu'en cas de pathologie psychiatrique susceptible de gêner la bonne compréhension et/ou la bonne application du suivi médical au cours de l'allaitement ou de difficultés de suivi. En pratique, l'équipe médicale peut se retrouver dans la nécessité de définir une approche de réduction de risques individualisée si la mère décide d'allaiter au sein contre l'avis médical. (AE)

8.4. Comment accompagner les mères vivant avec le VIH en cas d'allaitement artificiel ?

Proposition de recommandations

Lorsqu'un allaitement artificiel est décidé (AE) :

- Proposer l'inhibition de la montée laiteuse par cabergoline (en l'absence de contre-indication, HTA ou psychose)
- Apporter si besoin une aide pour l'achat de lait
- Accompagner la femme, notamment pour répondre aux questions de l'entourage.

8.5. Comment accompagner les mères vivant avec le VIH en cas d'allaitement au sein ?

Proposition de recommandations

- Remettre à la mère avant sa sortie de maternité toutes les prescriptions et consignes pour le suivi pendant l'allaitement. (AE)
- Proposer à la mère d'utiliser le document d'information concernant la décision partagée d'allaitement au sein auprès de professionnels qu'elle ou l'enfant seraient amenés à consulter. (AE)

Lorsqu'une décision d'allaitement au sein a été prise, il est recommandé de mettre en place un protocole de suivi (modèle à adapter dans chaque centre). (AE)

Remettre à la mère avant sa sortie de maternité les prescriptions et consignes :

- La prescription de charge virale plasmatique mensuelle pendant la durée de l'allaitement maternel, avec les coordonnées de l'infectiologue et du pédiatre auxquels les résultats sont à envoyer.
- La précision du lieu (à l'hôpital ou en laboratoire de ville) où faire prélever les charges virales maternelles.
- Un document d'information sur l'allaitement au sein dans le contexte du VIH comprenant les conseils en cas de complications (qui pourra servir aussi auprès de professionnels qu'elle ou l'enfant seraient amenés à consulter).
- La prescription de tire-lait, de biberons, et lait de substitution en cas de nécessité de suspendre l'allaitement.
- Les coordonnées (téléphone, mail) des équipes de pédiatrie, maternité et médecine, pouvant être consultées.
- Les coordonnées de personnes ressources (consultant en lactation, sage-femme ou puéricultrice, associations) travaillant en lien avec l'équipe VIH périnatale.
- Les rendez-vous de suivi pour la mère et rendez-vous pour l'enfant (en évitant de faire mention du VIH sur ces documents afin qu'ils puissent être glissés dans le carnet de santé de l'enfant).

- Vérifier et actualiser tous les moyens de contact de la mère : téléphone, courriel et adresse.

8.5.1. Faut-il surveiller le dosage des antirétroviraux dans le lait ?

Il n'y a pas à ce jour de données sur la toxicité potentielle des ARV chez l'enfant exposé par l'allaitement pour guider des recommandations de choix thérapeutique chez la mère, ou de surveillance particulière chez l'enfant. Le passage dans le lait est variable selon les ARV, ainsi que les concentrations chez le nourrisson, comme détaillé ci-dessus et en annexe.

Proposition de recommandations

Il n'est pas recommandé de réaliser en routine des dosages des concentrations des ARV dans le lait maternel. (AE)

8.5.2. Quel traitement antirétroviral utiliser chez la mère en cas d'allaitement au sein ?

Proposition de recommandations

L'allaitement au sein ne modifie pas le choix des ARV chez la mère. (AE)

8.5.3. Un traitement prophylactique est-il indiqué chez le nourrisson en cas d'allaitement au sein ?

L'intérêt d'une prophylaxie prolongée est justifié pour les nourrissons de mère vivant avec le VIH-1 par :

- Le fait que l'efficacité de la PrEP est démontrée dans de grands essais, bien que ce soit dans le contexte différent de non-contrôle virologique en Afrique.
- Le manque de certitude dans l'état actuel des connaissances sur la notion « indétectable = intransmissible » dans le contexte de l'allaitement.
- L'intérêt d'offrir une plus grande sécurité et sérénité en cas de complications de l'allaitement ou d'échec virologique pendant la période d'allaitement.

Proposition de recommandations

- Il est proposé de poursuivre la prophylaxie antirétrovirale du nourrisson de mère vivant avec le VIH-1, dans la suite de la prophylaxie néonatale usuelle, pendant toute la durée de l'allaitement et jusqu'à 15 jours après son arrêt définitif.
- Cette décision doit être discutée en RCP et partagée avec la mère, et si possible le père/co-parent. Elle peut être ré-évaluée au cours de l'allaitement. (AE)

8.5.4. Quel traitement préventif utiliser chez le nourrisson en cas d'allaitement maternel de mère vivant avec le VIH-1 ?

Pour les nourrissons de mère vivant avec le VIH-1, le choix de la NVP repose sur sa meilleure tolérance chez le nourrisson par rapport à la ZDV, et sur le grand nombre de données d'essais thérapeutiques en Afrique et de la cohorte EPF en France [209]. L'alternative est la 3TC, fondé sur l'essai PROMISE réalisé en Afrique [204] et une expérience néonatale uniquement en France. La ZDV est à éviter au long cours en raison de ses toxicités, notamment sur le plan hématologique.

En cas d'antécédent de mutation de résistance du virus maternel aux INNTI, on peut craindre une moindre efficacité de la NVP en prophylaxie postnatale. Un génotype de résistances sur ADN proviral est souhaitable pour des patientes ayant des ATCD de traitement par INNTI sans surveillance disponible (patientes traitées initialement en Afrique en particulier).

On manque de données virologiques dans la littérature sur ces points. Dans des situations optimales ou à bas risque, ce sont les cellules avec des provirus archivés portant ces mutations de résistance qui pourraient intervenir dans la transmission de virus résistant. Celles-ci deviennent minoritaires au cours du temps en absence de pression de sélection par INNTI, mais en cas de réplication sous traitement par INNTI dans les 1-2 ans, ces cellules peuvent encore être présentes.

Dans des études menées en Afrique sur des cas de transmission survenant lors de l'allaitement, il s'agit de situations tout à fait différentes. Chez des mères ayant des charges virales >1000 copies /mL et ne recevant pas de prophylaxie postnatale étendue, une proportion élevée ont acquis des virus présentant des mutations M184V et K103N [287]. Il s'agirait d'un phénomène de sélection en présence d'une exposition à des doses infra-thérapeutiques via le lait maternel ingéré.

Ainsi, même dans un scénario optimal, la prophylaxie postnatale par NVP est déconseillée. La 3TC est alors à privilégier (en l'absence de mutation de résistance M184V).

Proposition de recommandations

- La NVP est à utiliser en 1^{re} intention chez l'enfant de mère vivant avec le VIH-1 (Grade A). La posologie sera adaptée à l'âge :
- Avant 6 semaines : 1 ml (10 mg) x 1/j si poids <2,5kg ; 1,5 ml (15 mg) x 1/j si >2,5kg
- De 6 semaines à 6 mois : 2 ml (20 mg) x 1/j
- Dans les situations où l'allaitement dépasserait les 6 mois recommandés, la posologie proposée est de 6 mois à 9 mois : 3 ml (30 mg) x 1/j ; et à partir de 9 mois : 4 ml (40 mg) x 1/j
- La 3TC peut être utilisée en alternative à la NVP (Grade B). La posologie proposée est de 7,5 mg (0,75 ml) x 2/j si poids 2-4 kg ; 25 mg (2,5 ml) x 2/j si poids 4-8 kg, et 50 mg (5 ml) x 2/j si poids > 8 kg
- Le choix du traitement prophylactique doit être discuté en RCP en cours de grossesse. En cas d'antécédent de mutation de résistance du virus maternel aux INNTI, la 3TC est à privilégier (AE). Un génotype de résistances sur ADN proviral est souhaitable pour des patientes ayant des antécédents de traitement par INNTI sans surveillance disponible (patientes traitées initialement en Afrique en particulier), ou si échec virologique ou interruption d'INNTI dans le passé, sans documentation préalable par un génotypage ARN sur plasma.

8.5.5. Quelle est la prophylaxie en cas d'allaitement au sein en cas de mère vivant avec le VIH-2 ?

La conduite prophylactique découle des particularités de l'infection par le VIH-2 (cf 4.), notamment les indications non systématiques de traitement ARV à vie et les résistances du VIH-2.

Proposition de recommandations

En cas d'allaitement au sein dans les conditions optimales par une mère vivant avec le VIH-2 :

- Poursuivre le traitement ARV maternel ; s'il n'y a pas d'indication de traitement pour la femme, le traitement ARV maternel à visée prophylactique doit être poursuivi jusqu'au sevrage du nourrisson. (AE)
- Surveiller la virémie maternelle, l'allaitement et la PCR chez le nourrisson selon les mêmes règles qu'en cas d'infection par le VIH-1. (AE)
- Il n'est pas recommandé de prescrire chez le nourrisson un traitement prophylactique post-natal prolongé, du fait du risque faible de transmission du VIH-2 grâce au traitement ARV maternel. (AE)

8.5.6. Quelle est la durée recommandée d'allaitement au sein ?

L'exposition potentielle au VIH peut avoir lieu tout au long de l'allaitement et en cas de non-contrôle virologique le risque de transmission est proportionnel à la durée d'exposition.

Proposition de recommandations

- Il est recommandé de limiter la durée de l'allaitement au sein et de ne pas dépasser 6 mois. (AE)
- Si la mère choisit de prolonger l'allaitement maternel, le suivi doit être prolongé et la poursuite de la prophylaxie chez le nourrisson doit être discutée. (AE)

8.5.7. Faut-il que l'allaitement maternel soit exclusif ?

Il n'est pas démontré que l'allaitement mixte reste un facteur de risque de transmission en cas d'allaitement au sein en situation optimale, mais il n'est pas non plus démontré qu'il n'y ait aucun risque.

Proposition de recommandations

L'allaitement exclusif est conseillé dans les premiers mois, ce qui ne doit pas empêcher l'utilisation de lait maternisé en complément si nécessaire, avec une diversification alimentaire à partir de six mois. (AE)

8.5.8. Quelles sont les modalités de suivi de la mère en cas d'allaitement au sein ?

L'objectif du suivi est de s'assurer de la poursuite des conditions optimales tout au long de l'allaitement ainsi que de l'absence de transmission au nourrisson.

Proposition de recommandations

- En cas d'allaitement au sein, le suivi postnatal doit être renforcé avec des contrôles mensuels de la charge virale maternelle pendant la durée de l'allaitement. (AE)
- Il n'est pas recommandé de réaliser des mesures de la charge virale VIH dans le lait maternel. (AE)
- En cas d'allaitement au sein prolongé au-delà des 6 mois recommandés, chez des mères ayant une charge virale contrôlée de façon stable, un espacement du rythme des PCR maternelles pourra se discuter au cas par cas. (AE)
- Une visite postnatale avec l'obstétricien est recommandée 1 mois ½ à 2 mois après l'accouchement, conformément au suivi usuel. (AE)
- Une consultation avec l'infectiologue est recommandée à 1 mois en cas d'allaitement puis au minimum tous les 3 mois pendant l'allaitement. (AE)
- Il est nécessaire d'évaluer la sécurité de l'allaitement au sein en contexte de VIH, ce qui est prévu dans un observatoire national (LACTAVIH), et/ou par l'inclusion dans la cohorte nationale VIROPREG.

8.5.9. Quelles sont les modalités de suivi du nourrisson en cas d'allaitement au sein ?

Proposition de recommandations

- En cas d'allaitement, le suivi postnatal doit être renforcé avec un suivi de la PCR VIH (ARN plasmatique et ADN) de l'enfant à M1, M3, M6, puis tous les 3 mois tant que dure l'allaitement et jusqu'à 3 mois après le sevrage complet. (AE)
- Le groupe d'experts recommande un recueil des données de suivi des mères et des enfants dans un observatoire national (LACTAVIH) et/ou une dans une cohorte (VIROPREG) jusqu'à 3 mois après le sevrage complet. (AE)

8.5.10. Quelle est la conduite à tenir en cas de complication de l'allaitement ?

Proposition de recommandations

- En cas de mastite ou d'abcès, il est recommandé de traiter la complication, de tirer le lait et de le jeter jusqu'à guérison. L'allaitement reste possible avec le sein non atteint. (AE)
- En cas de crevasses du mamelon, l'allaitement maternel peut-être poursuivi, au besoin en utilisant un tire-lait. (AE)

- En cas de candidose buccale chez le nourrisson, il est recommandé de la traiter mais l'allaitement maternel peut-être poursuivi. (AE)

8.5.11. Quelle est la conduite à tenir en cas d'échappement virologique chez la mère pendant l'allaitement ?

Proposition de recommandations

- Suspender l'allaitement maternel immédiatement en cas de ré-ascension de la charge virale plasmatique >50 copies/mL (>40 copies/ml pour VIH-2). (AE)
- Contrôler sans délai la charge virale chez la mère, éventuellement complétée d'un génotypage de résistance et de dosages plasmatiques des ARV, pour discuter de l'éventuelle reprise de l'allaitement maternel selon les résultats. (AE)
- Réaliser une mesure de charge virale (ARN et ADN) chez l'enfant sans attendre. (AE)
- En cas de rebond viral confirmé chez la mère pendant l'allaitement, outre l'arrêt de l'allaitement au sein, une prophylaxie post-exposition est recommandée chez l'enfant (Grade B).
- Elle correspond aux règles de la prophylaxie néonatale dans le cadre du VIH-1 (pour VIH-2 voir 7.7) :
- Si la charge virale est <400 copies/mL : poursuite de la NVP seule. Si la charge virale est >400 copies/mL : poursuite de la NVP, à dose majorée (cf Tableau) pendant 2 semaines, associée à ZDV + 3TC pendant 4 semaines.

9. Fiches infos grossesse-VIH

En complément des recommandations émises par le groupe d'experts, nous proposons d'apporter des réponses simples à 21 questions très fréquemment posées par les femmes vivant avec le VIH et/ou leurs proches. Ces réponses sont également destinées à renseigner, si besoin, les équipes soignantes et associatives qui les accompagnent.

A/ Questions Dépistage et Grossesse

Q1/ Quels tests de dépistage faut-il faire au cours de la grossesse et à quel moment ? Et si je suis dépistée positive au VIH ou à d'autres virus pendant la grossesse, quelles sont les conséquences possibles pour mon bébé ?

Le dépistage du VIH, tout comme celui des hépatites virales, de la syphilis, de la rubéole et de la toxoplasmose, est systématiquement prescrit à toutes les femmes dès leur premier examen prénatal. C'est une démarche libre que vous pouvez refuser. Dans ce cas, votre médecin ou votre sage-femme discutera avec vous pour entendre les motifs de votre réticence et vous informer sur le bénéfice attendu de ce dépistage pour votre enfant et pour vous-même.

En cas de dépistage positif pour le VIH un traitement et un suivi adaptés sont indispensables pour empêcher la transmission du virus à votre enfant mais également pour préserver votre santé et éviter la transmission du virus à tout partenaire sexuel.

Si ce premier test de dépistage est négatif mais que vous êtes exposée à un risque ultérieur de transmission du VIH, par exemple si votre conjoint est infecté par le VIH ou s'il ne s'est pas fait dépister, un nouveau test de dépistage du VIH au 6^e mois de grossesse voire au moment de votre accouchement pourra vous être prescrit pour détecter une éventuelle contamination survenue pendant votre grossesse. Cela permet de mettre en place toutes les mesures préventives nécessaires pour éviter une transmission du VIH à votre bébé et préserver votre santé.

Q2/ Faut-il proposer un dépistage à mon(mes) partenaire(s) pendant ma grossesse ?

Oui, le dépistage du VIH fait partie des bonnes pratiques au moment de la grossesse, il est conseillé de le proposer systématiquement à votre partenaire au cours de votre examen prénatal du 4^e mois. Le dépistage du VIH pour votre partenaire est donc fortement recommandé dès l'annonce de votre grossesse quel que soit votre statut pour le VIH car il est important que votre partenaire puisse bénéficier d'un traitement contre le VIH si nécessaire.

Q3/ Si mon compagnon m'accompagne à l'occasion de la consultation prénatale, risque-t-il d'apprendre ma séropositivité ?

Si vous le souhaitez. Les médecins et les équipes soignantes sont soumises au secret médical et ne révéleront pas votre séropositivité sans votre accord. Pour éviter tout malentendu, il vaut mieux les prévenir si votre compagnon ou autre personne accompagnante ignore votre séropositivité.

Sachez qu'il est toujours possible de vous faire aider par des professionnels de santé (médecin, infirmier(e) d'éducation thérapeutique, psychologue) et des représentants associatifs pour annoncer votre séropositivité à votre partenaire et/ou vos proches au cours d'une consultation.

Q4/ Comment se passera ma grossesse ?

C'est important de parler avec votre médecin de votre désir d'enfant pour choisir un traitement adapté à la grossesse, commencer à prendre de la vitamine B9 avant d'être enceinte et adopter des mesures d'hygiène et de prévention.

Dès que vous découvrez votre grossesse, il faut en informer votre médecin au plus vite car :

Si vous ne prenez pas de traitement antirétroviral, il est important d'en débiter un au plus tôt.

Si vous prenez un traitement antirétroviral, votre médecin fera un bilan de votre état de santé et vérifiera si le traitement que vous prenez est bien adapté pour votre grossesse ou s'il est préférable pour vous-même ou votre bébé de le modifier sans attendre votre prochain rendez-vous de suivi prévu.

Vous bénéficierez d'une consultation mensuelle à l'hôpital durant toute votre grossesse, avec le médecin qui vous suit pour votre infection VIH pour vérifier l'efficacité, la bonne tolérance, la prise régulière de votre traitement et pouvoir le modifier ou l'adapter si le besoin s'en fait sentir.

Vous serez aussi également suivie tous les mois par un(e) gynécologue, en particulier pour éviter le risque d'accouchement prématuré et décider du mode d'accouchement adapté à votre situation. Dans certains centres on vous proposera de rencontrer le(la) pédiatre qui suivra votre enfant. Vous pourrez également vous faire aider, si vous en ressentez le besoin par des professionnels (assistant(e) social(e), psychologue, infirmier(e) d'éducation thérapeutique), et des représentants des associations de patients spécialisées qui pourront répondre à vos questions et vous soutenir.

La découverte de l'infection VIH lors de la grossesse peut constituer un traumatisme psychique ; la survenue d'une grossesse, même désirée, chez une femme connaissant son infection est un moment de questionnements, parfois de fragilité voire de vulnérabilité. Si certaines femmes séropositives abordent cette étape de la maternité comme un moment privilégié, d'autres femmes, et elles sont nombreuses, peuvent éprouver des difficultés liées à la crainte de contaminer leur enfant. Toutes ces situations nécessitent un suivi régulier et attentif par des professionnels formés à ces questions.

Q5/ Est-ce que, malgré mes fréquents vomissements, mon traitement antirétroviral sera toujours efficace pour moi-même et pour éviter une transmission du virus à mon enfant ?

Les nausées et les vomissements répétés sont très fréquents en début de grossesse. Généralement ils s'arrêtent ou diminuent avant le 4^e mois. Les vomissements peuvent résulter d'un effet indésirable de certains médicaments. Parlez-en à votre médecin car ces vomissements peuvent diminuer l'efficacité de votre traitement contre le VIH. Si besoin le médecin vous prescrira un traitement contre les vomissements et un bilan sanguin pour faire le point sur votre infection et chercher d'autres causes possibles de vomissements. Ensuite, si nécessaire, il vous proposera d'adapter ou de changer votre traitement contre le VIH.

Q6/ Ma grossesse peut-elle avoir une répercussion sur mon infection par le VIH ? Ma charge virale indétectable peut-elle augmenter et devenir détectable durant cette période ?

D'une façon générale, lorsque votre grossesse se passe dans de bonnes conditions, c'est-à-dire si vous prenez régulièrement sans oubli et sans vomissements vos médicaments antirétroviraux, et si

vous avez un bon suivi médical, elle n'aura pas de répercussion sur votre infection par le VIH. Il est très rare que la charge virale augmente si le traitement est très bien pris. Si cela se produit, le médecin peut contrôler la quantité de médicaments dans votre sang et réadapter ou changer votre traitement selon les résultats obtenus.

Q7/ Comme je suis séropositive pour le VIH, est-ce que je peux accoucher par voie naturelle ou devrai-je avoir une césarienne ?

La décision du mode d'accouchement, par voie naturelle ou par césarienne, dépend de la quantité de virus dans votre sang (votre charge virale VIH) à l'approche de l'accouchement mais aussi de raisons indépendantes du VIH (par exemple si vous avez déjà eu des césariennes ou du fait de certaines complications de la grossesse).

Si votre charge virale est indétectable, le fait d'être séropositive n'est pas une contre-indication à un accouchement par voie naturelle.

Si votre charge virale n'est pas indétectable, votre médecin vous recommandera les moyens disponibles pour éviter que votre bébé contracte le VIH pendant l'accouchement (qu'il s'agisse d'une modification de votre traitement et/ou une perfusion pendant l'accouchement et/ou une césarienne programmée).

Quoi qu'il en soit, vos médecins vous conseilleront la solution la plus adaptée à votre situation.

B/ Questions à propos du bébé

Q8/ Les médicaments antirétroviraux que je prends pendant ma grossesse sont-ils dangereux pour mon bébé ?

Certains traitements antirétroviraux sont utilisés depuis plus de 25 ans par les femmes enceintes séropositives et leurs nouveau-nés. Les bénéfices pour le bébé sont largement supérieurs aux risques. Jusqu'à présent, les enfants qui sont nés de mères séropositives traitées par des antirétroviraux pendant leur grossesse et qui ont eu un traitement après leur naissance n'ont pas rencontré plus de problèmes (tels que des malformations, cancers, retards de développement) que les enfants de mères n'ayant pas le VIH, en dehors de très rares situations ; seul le risque d'accouchement prématuré apparaît plus fréquent que chez les femmes séronégatives sans que l'on en sache à ce jour la cause. N'hésitez pas à poser toutes les questions qui vous inquiètent à votre médecin ou au pédiatre qui suivra votre enfant. Vous pouvez aussi vous rapprocher des associations spécialisées ; elles sauront vous orienter vers les bons interlocuteurs et vous mettre en relation avec des mamans qui ont déjà eu des enfants pour qu'elles partagent leurs expériences avec vous.

Q9/ Pourquoi faudra-t-il surveiller mon bébé et lui donner un traitement dès sa naissance alors que je prends bien mon traitement et que ma charge virale est indétectable ?

Le VIH peut être transmis de la mère à son enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement au sein, même si ce risque est extrêmement faible lorsque la mère prend très bien son traitement. On donne un traitement préventif au nouveau-né pour s'assurer que ce risque reste le plus bas possible.

Actuellement, on propose un suivi médical au bébé pendant ses 2 premières années, qui comprend des consultations et des prises de sang régulières (rapprochées les premiers mois puis plus espacées)

pour vérifier l'absence d'infection par le VIH et la bonne tolérance aux traitements que la maman a pris pendant la grossesse et auxquels il a été exposé.

Q10/ Mon enfant risque-t-il malgré tout d'être infecté par le VIH ? À partir de quand et après quelles vérifications serai-je complètement rassurée sur sa séronégativité pour le VIH ?

Pour vérifier que votre enfant n'a pas d'infection par le VIH, des prises de sang lui seront faites quelques jours après sa naissance, puis à 1 mois, 3 mois et 6 mois. Si les contrôles des trois premiers mois sont négatifs, et que vous ne donnez pas le sein, on pourra affirmer que votre bébé n'est pas infecté par le VIH. Un dernier contrôle à l'âge de 18 à 24 mois confirmera qu'il est séronégatif, une fois que vos propres anticorps que vous lui avez naturellement transmis auront disparu de son sang.

Si vous avez choisi, en accord avec l'équipe médicale, d'allaiter votre enfant, il est impératif, en plus de votre propre suivi et de celui de votre enfant pendant cette période d'allaitement, de faire une prise de sang de contrôle à votre enfant 3 mois après l'arrêt de l'allaitement afin d'obtenir la confirmation que vous ne lui avez pas transmis le VIH durant cette période.

Q11/ Un enfant diagnostiqué « non infecté par le VIH » peut-il devenir séropositif pour le VIH après quelques mois ?

C'est extrêmement rare qu'un enfant chez qui les recherches de virus VIH étaient négatives par tous les tests, au moins jusqu'à ses 3 mois inclus et qui a bénéficié du suivi habituel soit diagnostiqué séropositif pour le VIH quelques mois plus tard.

Des cas de transmission du VIH après la naissance peuvent se produire en cas d'exposition au virus lors de l'allaitement au sein :

- Surtout en cas de charge virale détectable chez la mère ; le virus peut alors être présent dans le lait maternel et être transmis au bébé ; ce risque peut être augmenté du fait de complications telles qu'une inflammation des seins (mastite ou abcès) ;
- En cas d'allaitement au sein prolongé au-delà des 6 mois de l'enfant, car plus la durée d'allaitement est longue, plus le risque de contamination augmente,
- si l'enfant est allaité au sein par une autre femme infectée par le VIH que sa mère, qui n'a pas été diagnostiquée ou qui ne prend pas de traitement antirétroviral,
- en cas de pré-mastication des aliments par une personne infectée par le VIH non traitée.

Mais n'oubliez pas que les petits gestes du quotidien (câlins peau contre peau, bisous, et même le fait de tester un aliment avec la même cuillère pour en vérifier la température, etc.) sont absolument sans risque de transmission du VIH et sont parfaitement bénéfiques pour votre bébé.

Q12/ Que faire si mon enfant est infecté par le VIH ?

Si votre enfant est infecté par le VIH, il devra, comme vous, prendre un traitement antirétroviral, sans interruption et vous devrez le faire suivre très régulièrement par une équipe pédiatrique spécialisée. Il y a des traitements pour tous les âges, bien supportés et toujours adaptés au poids des enfants. Un traitement donné très régulièrement, aux doses et conditions prescrites permettra à votre enfant de grandir en bonne santé.

Q13/ Le secret de ma séropositivité sera-t-il gardé à la maternité et en pédiatrie vis-à-vis du père de mon enfant (si ce dernier n'est pas informé de mon état) tout comme vis-à-vis de mon entourage ?

Votre infection VIH est soumise au respect du secret médical par les professionnels de santé. Cependant le partage de ce « secret » peut vous apporter un grand soulagement dans votre vie personnelle et familiale. Cette annonce ne pourra se faire contre votre volonté et sans votre accord explicite. Si vous désirez garder ce secret, il est très important de prévenir les équipes médicales qui vous entourent et de ne pas laisser visibles les médicaments antirétroviraux que vous prenez. Attendez-vous également à ce que le père du bébé s'interroge sur les traitements pris par l'enfant ; il a le droit, s'il a reconnu l'enfant, d'être informé sur les examens médicaux qu'il passe et les traitements qui lui sont donnés. Car si les équipes médicales ne doivent pas informer le père de votre enfant de votre propre séropositivité pour le VIH, elles doivent répondre aux questions qu'il posera à propos de votre enfant qui est aussi le sien. Vous pouvez demander l'aide des associations spécialisées pour préparer des réponses adaptées.

C/ Questions « spécial Allaitement »

Q14/ Pour allaiter mon enfant, quelles sont les conditions à remplir ?

Vous ne pourrez allaiter votre enfant que si toutes les conditions suivantes sont réunies :

Votre charge virale est indétectable et de façon prolongée au cours de votre grossesse et au moment de l'accouchement.

Vous prenez très régulièrement votre traitement antirétroviral et vous le supportez bien.

Votre décision d'allaiter au sein est votre choix, validé avec les équipes pluridisciplinaires qui vous suivent pendant votre grossesse.

Vous vous êtes engagée à avoir un suivi médical et des contrôles réguliers de charge virale pour vous-même et votre bébé, durant toute la durée de l'allaitement au sein et jusqu'à 3 mois après son arrêt. Vous vous êtes engagée à arrêter l'allaitement au sein en cas de remontée de votre charge virale.

Mais vous ne devrez pas allaiter votre enfant :

- Si vous ne remplissez pas toutes les conditions listées précédemment.
- Si le fait d'allaiter votre enfant vous apporte trop d'interrogations et d'inquiétudes.
- Si vous pensez que vous ne rencontrerez pas l'environnement qui vous permettra d'allaiter sereinement votre enfant. Car même si vous aviez choisi l'allaitement, vous pouvez l'arrêter et repasser au biberon.

Q15/. Que faire si je choisis d'allaiter au sein?

D'abord, il est fortement recommandé de demander que le choix du mode d'allaitement de votre enfant (au sein ou au biberon) soit inscrit dans votre dossier de suivi médical, après discussion avec l'équipe qui vous suit et vérification des conditions optimales (Q14) afin que cette décision soit connue de tous les soignants.

Le plus important est de très bien prendre votre traitement antirétroviral. Il peut être utile de vous faire accompagner pendant que vous allaitez votre enfant par une sage-femme, une consultante en lactation ou encore une association spécialisée en lien avec l'équipe hospitalière.

Vous aurez à donner un traitement préventif à votre bébé chaque jour pendant l'allaitement.

Vous devrez aussi faire des contrôles réguliers de charge virale pour vous et votre enfant pendant toute la période de l'allaitement. Si la charge virale remonte il faudra arrêter l'allaitement. Si vos seins sont irrités (mastite ou abcès) il faut soigner la complication, tirer le lait et le jeter ou le pasteuriser jusqu'à la guérison et donner des biberons à votre enfant si besoin car l'allaitement reste possible avec le sein non atteint. En cas de crevasses du mamelon vous pouvez poursuivre l'allaitement au sein.

Q 16/ Si je n'allaites pas mon bébé, que dire à mon entourage pour qu'il ne soupçonne pas ma séropositivité ?

La première explication que vous pouvez donner à votre entourage, la plus simple, est que vous n'avez pas suffisamment de lait, que votre bébé risque de ne pas s'alimenter suffisamment et de ne pas grandir correctement. Vous pouvez également dire que vous êtes anémiée ou que vous prenez des médicaments déconseillés par votre médecin en cas d'allaitement au sein ; si vous travaillez, que votre emploi du temps et/ou vos conditions de travail ne vous le permettent pas. Enfin n'hésitez pas à vous faire conseiller par des professionnels de santé (psychologue, infirmier(e) d'éducation thérapeutique, sage-femme) par ou par des représentants associatifs où vous aurez l'occasion de rencontrer d'autres mamans concernées ou qui vous aideront à trouver des réponses.

Q17/ Si je n'allaites pas mon bébé, mon enfant m'aimera-t'il quand même ?

L'amour d'une mère pour son enfant et les soins nécessaires à son bien-être ne passent ni par le lait maternel ni par son alimentation. En France, beaucoup de mères séronégatives choisissent de ne pas donner le sein et cela n'entraîne pas de conséquences relationnelles entre elles et leur enfant. En fait, dans la relation qui lie un bébé à sa mère, ce n'est pas le lait qui crée le lien mais les échanges sensoriels entre eux et les petits gestes quotidiens : en tenant votre bébé tout contre vous, si possible "peau à peau", en le regardant bien dans les yeux quand vous lui donnez son biberon, et en échangeant des petits mots affectueux avec lui durant ce moment, tous ses sens (toucher, odorat, vue, ouïe) seront reliés à vous et le lien d'amour et de filiation se construira tout naturellement et tout aussi bien que si vous l'aviez nourri au sein. Ne vous inquiétez pas, c'est vraiment la qualité de la relation entre vous et votre enfant qui crée le lien de filiation !

Q18/ Quels sont les bénéfices et les risques de l'allaitement au sein pour mon bébé et moi-même ?

Les bénéfices de l'allaitement au sein pour une mère séropositive pour le VIH et son enfant sont les mêmes que pour tous les couples mère-enfant.

Pour le bébé : le lait maternel est adapté à ses besoins nutritionnels et renforce son immunité. Il le protège de certaines maladies en réduisant les risques de développer des allergies, des maladies infectieuses, un surpoids ou un diabète, etc.

Pour la mère : allaiter réduit le risque de développer un cancer du sein ou un diabète de type 2. L'allaitement au sein peut aussi être pour certaines femmes une occasion de contact apprécié avec son enfant.

Le principal risque de l'allaitement au sein est la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Même si ce risque est très faible dans le cas d'une charge virale indétectable de façon prolongée chez la mère et d'un suivi médical renforcé, nous manquons actuellement en France de données pour affirmer que

ce risque est nul. Il ne faut pas non plus passer sous silence les éventuelles complications comme les mastites et les abcès, qu'il faut soigner immédiatement dès leur apparition et qui nécessitent dans la plupart des cas l'arrêt de l'allaitement au sein.

Enfin le traitement pris par la mère se retrouve en petites quantités dans le lait maternel ; un risque de toxicité liée à l'absorption de ces médicaments présents dans le lait est peu probable mais ne peut être exclu.

Q19/ Si je choisis d'allaiter au sein mon enfant, pendant combien de mois pourrai-je le faire ? Devrais-je l'allaiter uniquement au sein ou pourrais-je également lui donner des biberons de lait en poudre pour compléter son alimentation ? Et de quel suivi pourrions-nous bénéficier tous les deux ?

Si vous le désirez et après concertation avec l'équipe médicale qui vous suit, vous pouvez allaiter votre enfant au sein à condition de remplir toutes les conditions et les précautions requises pour éviter une transmission du VIH à votre enfant par le lait maternel.

Vous devez aussi vous engager à respecter un suivi renforcé pour vous (prise de sang mensuelle) et votre enfant. On vous demandera également de donner un traitement préventif à votre bébé pendant toute la durée de l'allaitement.

Si vous avez fait le choix de l'allaitement au sein, il est recommandé de l'allaiter exclusivement au sein pendant les premiers mois en évitant l'allaitement mixte avec du lait en poudre ou autre nourriture en complément. Les muqueuses digestives d'un nouveau-né sont fragiles, l'introduction d'autres liquides ou aliments peut les fragiliser et augmenter le risque d'une transmission du VIH. Cela ne doit cependant pas empêcher la prise de compléments alimentaires s'ils sont nécessaires.

Il est recommandé de ne pas poursuivre l'allaitement au sein au-delà des 6 mois en procédant à un sevrage progressif de votre enfant au cours du 6^e mois.

Si vous souhaitez poursuivre l'allaitement au sein au-delà des 6 mois, l'équipe médicale maintiendra un suivi renforcé pour vous et votre enfant.

Q20/ Que faire si ma charge virale devient positive pendant que j'allaiter mon enfant ?

Si cela se produit, vous devez immédiatement arrêter l'allaitement et informer votre médecin et le pédiatre qui suit votre enfant. Il faudra renforcer le suivi du bébé et peut-être également son traitement antirétroviral préventif. Vous pourrez bénéficier des conseils du personnel médical pour passer au lait artificiel. Vous ne devrez en aucun cas conserver votre lait, mais le tirer et le jeter car il peut contenir du virus. Une reprise de l'allaitement au sein ne pourra être envisagée que si votre charge virale est redevenue indétectable ; ce sera à discuter avec l'équipe médicale qui vous suit.

Q21/ Comment me procurer du lait en boîte si je n'ai pas les moyens d'en acheter mais que je ne souhaite pas allaiter ?

Certaines associations proposent des aides matérielles et financières, comme une offre de lait maternisé (et de couches), soit gratuites pour les personnes sans ressources, soit avec une participation financière symbolique (quelques euros) pendant plusieurs mois. Il ne faut pas hésiter à les contacter directement ou avec l'aide des assistantes sociales que vous rencontrerez à la maternité, au moment de votre accouchement et dans le suivi de votre enfant.

10. Analyse synthétique de la littérature scientifique

10.1. Traitement ARV pendant la grossesse

10.1.1. Positionnement des différents schémas thérapeutiques

Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EACS, 2023, Europe[288]	Treatment of Pregnant Women Living with HIV or Women Considering Pregnancy	Oui	Traitement des femmes enceintes séropositive pour le VIH	non	oui	R : oui V : oui
DHHS, 2023, USA[1]	Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States	Oui	Recommandations de traitement pendant la grossesse	Oui	Oui	R : oui V : oui
BHIVA (British HIV Association), 2021, Angleterre[168]	BHIVA guidelines for the management of HIV-2 2021	Oui	Recommandation de prise en charge du VIH	oui	oui	R : oui V : oui
BHIVA, 2020, Angleterre[289]	BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	Oui	Recommandation de prise en charge du VIH	oui	oui	R : oui V : oui
CFSSS (Commission fédérale Suisse pour la santé sexuelle), 2018	Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) concernant la prise en charge des mères infectées par	Oui	Prévention de la transmission maternofoetale, Allaitement	non	oui	R : oui V : non

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EACS, 2023, Europe [288]	Treatment of Pregnant Women Living with HIV or Women Considering Pregnancy	<p>Associations préférentiellement recommandées :</p> <p>2 INTI + INI (association optimale) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TDF/XTC ou TAF/FTC + DTG - TDF/XTC or TAF/FTC + RAL 400 mg bid <p>Associations alternatives:</p> <p>2 INTI + 1 INI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ABC/3TC + DTG or ABC/3TC/DTG - ABC/3TC + RAL 400 mg bid <p>2 INTI + 1 INNTI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ABC/3TC + EFV - TDF/XTC or TAF/FTC + EFV or TDF/FTC/EFV - TDF/XTC or TAF/FTC + RPV or TDF/FTC/RPV or TAF/FTC/RPV <p>2 INTI + IP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ABC/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg bid <p>Traitements déconseillés</p> <ul style="list-style-type: none"> - DRV/r 800/100 QD - DRV/ Cobi

DHSS 2023,
USA [1]

Recommendations for the
Use of Antiretroviral Drugs
During Pregnancy and Inter-
ventions to Reduce Perinatal
HIV Transmission
in the United States

Associations préférentiellement recommandées :
ABC ou TDF ou TAF + 3TC ou FTC + DTG ou + DRVr
Associations en un seul comprimé : DTG/ABC/3TC

Molécules alternatives :

Pour les INRTI : ZDV

Pour les INI : RAL

Pour les IP : ATZ/r

INNRT : EFV ou RPV orale

Associations alternatives en un seul comprimé :

- EFV/XTC/TDF

- RPV/TFX/FTC

Molécules non recommandées

EVG/COBI

LPVr sauf si tt en cours

ATZ/ COBI

DRV/ COBI

ETR

NVP

IBA

MVC

T-20

FTR

Données insuffisantes : BIC, CAB, DOR

Associations non recommandées

DTG/3TC

		DTG/RPV CAB + RPV injectable
BHIVA, 2020, Angleterre [289]	BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	<p>Associations préférentiellement recommandées :</p> <p>TDF ou ABC + 3TC ou FTC + EFV ou ATZr</p> <p>Associations alternatives :</p> <p>TDF ou ABC + 3TC ou FTC + RPV ou RAL 400mg BID ou DRVr 600/100 BID ou DTG après 8 SA TAF peut être prescrit après le 1^{er} trimestre</p> <p>Traitements déconseillés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monothérapie de ZDV sauf si refus de tt ARV avec CV VIH < 10 000 copies et césarienne programmée - DRV/COBI, ATZ/COBI, EVG/COBI
CFSSS (Commission fédérale Suisse pour la santé sexuelle), 2018, Suisse[187]	Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant	<p>Molécules préférentielles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - INTI : ABC, 3TC, FTC, TDF - INNTI : EFV - IP : ATZr, DRVr 600/100 BID - INI : RAL <p>ARV pouvant être poursuivis mais à ne pas introduire pendant la grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAF - ETR (Données insuffisantes) - RPV (Données insuffisantes) - LPVr - EVG/COBI

		<p>Traitement déconseillé ou Données insuffisantes</p> <p>AZT, DDI, D4T</p> <p>DTG</p> <p>T-20</p> <p>MVC</p>
--	--	---

10.1.2. Attitude en cas de désir ou début de grossesse pour une femme déjà sous ARV

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays,	Titre	Résultats de la recommandation
<p>EACS, 2023, Europe [4]</p>	<p>Treatment of Pregnant Women Living with HIV or Women Considering Pregnancy</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le traitement ARV (TAR) peut être remplacé temporairement pendant toute la durée de la grossesse par les associations préférées recommandées pour les femmes enceintes naïves de TAR. - La décision de changer de TAR doit être individualisée et mise en balance avec le risque potentiel provenant de l'exposition au TAR ou d'une pharmacocinétique sous-optimale pendant la grossesse. - Si le changement est motivé par des données insuffisantes sur la sécurité et l'efficacité pendant la grossesse, cela doit être expliqué à la femme enceinte et sa décision/volonté de changer de régime actuel doit être prise en compte : - Une concentration sérique plus faible a été observée chez les personnes recevant des thérapies boostées par COBI, DRV/r qd et RPV. - Il n'existe pas suffisamment de données pendant la grossesse pour les schémas thérapeutiques BIC, EVG, DOR, RALen mono-prise journalière et les bithérapies.
<p>DHHS USA, 2023[1]</p>	<p>Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States</p>	<p>De manière générale, le groupe recommande la poursuite du traitement antirétroviral permettant préalablement le contrôle virologique à moins qu'un des ARV ou la combinaison d'ARV ne soit pas recommandée chez les adultes non enceintes ou qu'il y ait des préoccupations quant à la sécurité et à l'efficacité inférieure pendant la grossesse.</p> <p>Il n'existe pas suffisamment de données sur l'association CAB-RPV LA</p>

		<p>Les associations comprenant du COBI sont à risque de sous-dosage pendant les 2^e et 3^e trimestre et doivent être évitées ou faire l'objet d'une surveillance renforcée.</p> <p>Stavudine ou Didanosine ne sont pas recommandés du fait de leur toxicité et doivent être remplacés</p>
BHIV, Angleterre 2020[289]	BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	<p>Il est recommandé aux femmes qui conçoivent sous TAR efficace de poursuivre ce traitement.</p> <p>Les exceptions sont :</p> <p>Schémas thérapeutiques non standards, par exemple monothérapie par inhibiteur de protéase ;</p> <p>Schémas thérapeutiques dont il a été démontré qu'ils présentent une pharmacocinétique plus faible pendant la grossesse, tels que le DRV/COBI et ETG/COBI</p> <p>RAL doit être administré à raison de 400 mg deux fois par jour</p> <p>Ceux-ci doivent être modifiés pour introduire (en fonction de la tolérance, du génotype de résistance et des antécédents d'exposition aux antirétroviraux) un ou plusieurs agents qui traversent le placenta.</p> <p>Une femme planifiant une grossesse et/ou concevant sous DTG devrait consulter son médecin dès que possible pour discuter des preuves actuelles sur les anomalies du tube neural. Recommander aux femmes prenant du DTG qui tentent de concevoir ou qui sont au premier trimestre de grossesse de prendre 5 mg d'acide folique par jour.</p>
CFSS, 2018, Suisse [187]	Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant	<p>Les femmes déjà traitées avec une des combinaisons d'antirétroviraux efficaces poursuivront en principe le même traitement.</p> <p>Seuls les D4T, DDI et DTG ne peuvent pas être poursuivis.</p>

10.1.3. Grossesse débutant sans ARV

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
--------------------------------	-------	--------------------------------

EACS, 2023, Europe [4]	Treatment of Pregnant Women Living with HIV or Women Considering Pregnancy	Il est fortement recommandé de commencer le TAR le plus tôt possible.
DHHS, 2023, USA [1]	Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States	Toutes les personnes enceintes séropositives devraient commencer un traitement antirétroviral (TAR) le plus tôt possible pendant la grossesse, quel que soit leur charge virale VIH ou leur nombre de lymphocytes T CD4, afin d'optimiser leur santé et de prévenir la transmission périnatale du VIH et la transmission sexuelle secondaire.
BHIVA, 2020 [289]	BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	<p>Toutes les femmes enceintes, y compris les Elite contrôlées, devraient commencer le TAR pendant la grossesse et être avisées de la nécessité de le poursuivre à vie.</p> <p>Toutes les femmes sans TAR devraient commencer le TAR :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dès que possible, au cours du deuxième trimestre, lorsque la charge virale de base $\leq 30\,000$ copies d'ARN du VIH/mL; • Au début du deuxième trimestre, ou dès que possible par la suite, chez les femmes ayant une charge virale de base de 30 000 à 100 000 copies d'ARN du VIH/mL ; • Au cours du premier trimestre si charge virale $> 100\,000$ copies d'ARN du VIH/mL et/ou cellules CD4 $< 200 / \text{mm}^3$ <p>Toutes les femmes devraient avoir commencé le TAR avant 24 SA.</p>
CFSSS, 2018, Suisse [187]	Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant	<p>Traitement ARV très vivement recommandé pour toutes les patientes séropositives.</p> <p>Ce traitement vise à réduire les atteintes, qu'elles soient directement liées au VIH ou non, la mortalité, toutes causes confondues, et la transmission du VIH</p>

10.1.4. Début de suivi tardif au 2^e ou 3^e trimestre

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EACS, 2023, Europe [4]	Treatment of Pregnant Women Living with HIV or Women Considering Pregnancy	Au deuxième ou 3ème trimestre, commencer le TAR immédiatement (voir tableau 1) et considérer RAL ou DTG comme le choix privilégié pour obtenir un déclin rapide de la CV-VIH et pour garantir que la CV-VIH est indétectable au moment de l'accouchement
BHIVA, 2020 [289]	BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	Une femme qui se présente après 28 semaines devrait commencer le TAR sans délai. Si la charge virale est inconnue ou > 100 000 copies d'ARN du VIH/mL, un schéma thérapeutique comprenant trois ou quatre médicaments comprenant 400 mg de RAL 2 fois par jour ou 50 mg de DTG une fois par jour est suggéré.
CFSSS, 2018, Suisse [187]	Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant	Débuter un traitement ARV sans attendre les résultats du test de résistance, en utilisant une combinaison garantissant une réduction rapide de la virémie et en tenant compte de la possibilité de résistances préexistantes. Dans ce cas de figure, il est recommandé de mesurer la charge virale plasmatique toutes les deux semaines afin de planifier au mieux l'accouchement. Afin de réduire rapidement la virémie, le traitement comprendra un INI : RAL 400mg BID

10.1.5. Diagnostic de l'infection à VIH en cours de travail

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
--------------------------------	-------	--------------------------------

<p>EACS, 2023, Europe [4]</p>	<p>Treatment of Pregnant Women Living with HIV or Women Considering Pregnancy</p>	<p>1) Femmes dont la CV > 50 copies/mL à 34-36 SA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Césarienne programmée à 38 SA • ZDV IV : Pendant le travail et l'accouchement : dose de charge de 2 mg/kg suivie d'une perfusion iv continue de 1 mg/kg/heure jusqu'à l'accouchement <ul style="list-style-type: none"> - Césarienne programmée : commencer le ZDV IV 3 heures avant l'intervention chirurgicale - Césarienne non programmée : envisager d'administrer une dose de charge puis procéder à l'accouchement <p>2) Femmes diagnostiquées séropositives pendant le travail :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si possible, pratiquer une césarienne. • ZDV IV : Pendant le travail et l'accouchement : dose de charge de 2 mg/kg suivie d'une perfusion de 1 mg/kg/heure jusqu'à l'accouchement. <p>Une prophylaxie postnatale, conformément aux directives locales.</p>
<p>DHHS, 2023, USA [1]</p>	<p>Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States</p>	<p>ZDV IV recommandée pour les personnes présentant une CV > 1 000 copies/mL ou inconnu au moment de l'accouchement</p> <p>Chez les femmes dont la CV > 1 000 copies/mL et qui subissent une césarienne programmée pour la prévention de la transmission périnatale du VIH, l'administration IV de ZDV doit commencer au moins 3 heures avant l'accouchement par césarienne programmée ; dose de charge d'une heure de ZDV à 2 mg/kg suivie d'une perfusion IV continue de ZDV de 1 mg/kg pendant 2 heures (minimum de 3 heures au total).</p>
<p>BHIVA, 2020 [289]</p>	<p>BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)</p>	<p>Chez la femme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dose fixe de 200 mg de NVP ; - + commencer par voie orale 300 mg de ZDV + 150 mg de LAM + RAL 400 mg 2 fois par jour - + ZDV par voie intraveineuse pendant toute la durée du travail.
<p>CFSSS, 2018, Suisse [187]</p>	<p>Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Administrer une dose unique de 200 mg de NVP à la mère car le NVP franchit rapidement la barrière placentaire et se retrouve en deux heures à un taux de concentration efficace chez l'enfant * Une trithérapie complète, avec deux INTI et, dans l'idéal, du RAL, suivra aussitôt que possible. * Pas de traitement AZT IV pendant le travail pour les mères avec une CV VIH > 1000 copies/ml si administration d'un traitement postnatal intensifié au nouveau-né (TARc). <p>Donc, en cas de CV VIH maternelle > 1000 copies/ml, l'administration de ZDV IV (2 mg/kg au début du travail, suivis par 1 mg/kg jusqu'à l'accouchement) est à discuter, selon la possibilité de débiter un TAR du nouveau-né immédiatement après la naissance.</p> <p>Le traitement intrapartum par AZT IV n'est plus recommandé en Suisse en cas de CV VIH maternelle <1000 copies/ml</p>

Revue systématique de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Titre de l'article	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Eke. N Engl J Med 2023;388:344-56[40]	Antiretroviral Therapy and Adverse Pregnancy Outcomes in People Living with HIV	Effets indésirables des traitements ARV pendant la grossesse	Revue de littérature jusqu'en 2023	<p>Issues de grossesse défavorables (prématurité, petit poids de naissance, etc.)</p> <p>Malformations, toxicités fœtales</p> <p>Neurodéveloppement</p>	<p>Pas d'impact du type de traitement ARV sur fausses couches et mortalité.</p> <p>Taux de prématurité plus faibles avec TAF-DTG-FTC, plus élevées avec EFV-FTC-TDF et intermédiaires avec DTG-FTC-TDF.</p> <p>Pas d'augmentation d'anomalies de fermeture du tube neural sous DTG à la conception.</p> <p>Association possible entre EFV et microcéphalie, troubles neurologiques et altération de certains domaines du développement et entre ATZ/r et scores linguistiques et socio-émotionnels inférieurs.</p>

				Effets secondaires maternels	<p>Majoration de la prise de poids sous DTG-TAF</p> <p>Incidence de diabète gestationnel plus faible sous DTG que EFV.</p> <p>HTA gravidique : Pas d'association claire ARV. Risque possiblement augmenté avec NVP et possiblement du fait de la prise de poids induite par DTG</p>
Dontsova V, Lancet HIV 2023 [126]	Metabolic implications and safety of dolutegravir use in pregnancy	Effet du DTG sur la grossesse et le développement néonatal	Articles publiés avant octobre 2022 sur DTG et grossesse et DTG et hyperglycémie/diabète	<p>Issues de grossesse et de naissance</p> <p>Effets métaboliques</p>	<p>DTG associé à une incidence augmentée d'HTA gravidique et d'une majoration du poids. Moins d'effet indésirable si faible BMI initial</p> <p>Interaction avec le métabolisme des folates</p>
Mojdadji, Viruses 2023 [290]	A Systematic Review on Cardiometabolic Risks and Perinatal Outcomes among Pregnant Women Living with HIV in the Era of Antiretroviral Therapy	Effets cardiométaboliques néonataux et maternels	Revue de littérature	Fonction myocardique, HTA, dyslipidémie, effets néonataux	<p>Différences non significatives sur les issues périnatales</p> <p>Risques significatifs d'HTA gravidique et de dyslipidémie chez les PVVIH sous antirétroviraux par rapport au groupe témoin</p>

<p>Cowdell I, 2022, EClinicalMedicine [291]</p>	<p>Adverse perinatal outcomes associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: A systematic review and meta-analysis</p>	<p>Évaluation des issues de grossesse sous IP</p>	<p>Études évaluant l'impact des IP vs. autres ARV sur les issues de grossesse, publiées entre janvier 1980 et avril 2020.</p> <p>Pas de filtre méthodologique, linguistique, par pays ou sur la période d'introduction des ARV.</p>	<p>Taux de Mortinai-sance, Prématurité et Biométrie néonatale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Majoration du risque de petit poids de naissance sous IP. - Pas de différences entre LPVr, ATZr, DRVr sur issues de grossesse.
<p>Sexton H, HIV Med. 2023 [41]</p>	<p>Adverse perinatal outcomes associated with timing of initiation of antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis</p>	<p>Impact des traitements ARV sur les issues de grossesse</p>	<p>Méta-analyse</p>	<p>Issues périnatales défavorables</p>	<p>Un début du traitement ARV avant la conception est associé à un risque accru d'accouchement prématuré, mais pas à d'autres issues périnatales défavorables. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, pas d'impact du moment de l'initiation du traitement ARV</p>
<p>Dunk CE, 2022, Lancet HIV [42]</p>	<p>Protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnancy: effects on hormones, placenta, and decidua</p>	<p>Effets des IP au niveau hormonal, sur le placenta et la decidualisation</p>	<p>Revue de littérature</p>	<p>Dosage hormonaux et étude des placentas</p>	<p>Les IP, et en particulier le LPVr, pourraient induire des pathologies placentaires et utéroplacentaire en modifiant les concentrations des hormones de la grossesse, la progestérone et l'œstradiol. Dans cette revue, nous rassemblons les preuves croissantes de dysrégulation de l'endocrinologie maternelle, de la physiologie de la reproduction et de l'atteinte placentaire</p>

					associée aux IP. Sur la base des résultats des effets placentaires et décidaux, nous recommandons d'éviter le LPVr pendant la grossesse, conformément aux directives américaines et européennes. Un suivi à long terme des enfants exposés aux inhibiteurs de la protéase in utero est également recommandé.
Shinar S, 2022, Acta Obstet Gynecol Scand [292]	Perinatal outcomes in women living with HIV-1 and receiving antiretroviral therapy—a systematic review and meta-analysis	Évaluation du risque de prématurité et conséquence sur la biométrie de la séropositivité VIH	Études comparant les issues de grossesse chez des PVVIH (quel que soit le régime thérapeutique et le moment d'introduction) avec des femmes non infectées par le VIH Pas de restriction d'âge ni de langue.	Taux de prématurité Poids et Taille à la naissance	Majoration du risque de prématurité et du petit poids de naissance chez les nouveau-nés de mères séropositives pour le VIH dans les pays à ressources limitées ou élevées. Majoration du risque de petite taille gestationnelle uniquement en pays de ressources élevées. Majoration du risque de petit poids de naissance en cas d'ARV introduit avant la conception
Ter Schiphorst E, 2022 [166]	Mother-to-child HIV-2 transmission: comparison with HIV-1 and evaluation of factors influencing the	Réaliser une estimation groupée du taux de transmission mère-enfant (TME) du VIH-2 et identifier les	Etudes observationnelles ou interventionnelles, parues jusqu'en février 2021, décrivant le taux de transmission materno-fœtale dans une	Taux de transmission materno-foetale	Taux global de TME du VIH-2 chez les femmes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral était de 0,2 % (IC à 95 % : 0,03 à 1,47 %),

	rate of transmission. A systematic review	facteurs influençant le taux de transmission.	population d'étude définie infectée par le VIH-2		considérablement inférieure à celle du VIH-1. Les niveaux d'ARN du VIH maternel et le nombre de cellules CD4 étaient positivement liés au taux de transmission verticale..
Asif S, 2021, AIDS [127]	The predicted risk of adverse pregnancy outcomes as a result of treatment-associated obesity in a hypothetical population receiving tenofovir alafenamide/emtricitabine/dolutegravir, tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine/dolutegravir or tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine/efavirenz	Évaluation de la prise de poids et des issues de grossesse sous TAF-FTC-DTG vs. TDF-FTC-DTG	Études de cohorte évaluant les effets de l'obésité maternelle sur les issues de grossesse. Pas de restriction par langue, pays ou date	Prise de poids et issues de grossesse	Majoration de la prise de poids sous DTG-TAF pouvant augmenter le risque d'issues défavorables de Grossesse
Kanters S, 2020, EclinicalMedicine [121]	Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis	Issues de Grossesse	Comparaison des issues de grossesse sous différents régimes thérapeutiques	Taux d'issues défavorables de grossesse	Pas de différence entre DTG et EFV
Tshivuila-Matala [151]COO, 2020, AIDS	Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy regimens:	Évaluation des issues de grossesse sous LPVr	Études parues entre janvier 1980 et avril 2018 évaluant l'association	Prématurité, Biométrie	Majoration du risque de petit poids de naissance et prématurité (mais réduction de la PTME....)

	systematic review and network meta-analysis		entre ARV gestationnels et issues de grossesse. Pas de filtre lié à la méthodologie, le pays ou la langue		pour les régimes ARV avec LPVr vs AZT monothérapie
Martinez de Tejada B, 2019, JAIDS [293]	Birth Defects After Exposure to Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy at Conception/First Trimester of Pregnancy: A Multicohort Analysis	Évaluation de la survenue d'anomalies congénitales et mortinaissance sous EFV	7 études observationnelles de PVVIH originaires de 13 pays européens et de Thaïlande participant à un réseau européen entre janvier 2002 et Mars 2015 et exposées au ARV pendant la grossesse	Anomalies congénitales + mortinaissance	Pas d'augmentation des malformations congénitales en comparaison avec l'absence de tt ARV ou d'autres régimes thérapeutiques sans EFV
McHenry MS, 2019, J Int AIDS Soc [294]	In utero exposure to HIV and/or antiretroviral therapy: a systematic review of preclinical and clinical evidence of cognitive outcomes	Conséquences cognitives chez les enfants de l'exposition aux ARV pdt Grossesse	Études évaluant la structure cérébrale et des neuro-marqueurs impliqués dans le développement neurologique	Indicateurs neurocognitifs	Peu de données étayant l'existence de différences neurocomportementales associées à l'exposition au VIH et au tt ARV
Premkumar A, 2019, Pregnancy Hypertens [51]	Combined antiretroviral therapy for HIV and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review	Evaluation du risque de survenue d'HTA maternelle	Études de langues anglaises parues entre le 1 ^{er} janvier 1997 et le 31 oct 2017 évaluant le lien entre séropositivité et HTA gravidique	Survenue d'HTA maternelle	Possible majoration du risque d'HTA maternelle pour les femmes traitées par ARV. Possiblement essentiellement lié aux IP mais pas de preuve du fait de biais méthodologiques
Saleska JL, 2018, JAIDS [295]	Use of antiretroviral therapy during pregnancy and adverse birth outcomes among women living with HIV-1 in low-And middle-income	Evaluation de la Prématurité et Biométrie sous ARV	Etudes randomisées ou observationnelles évaluant l'effet des ARV sur la prématurité et le poids de naissance	Prématurité et Biométrie	Risque de petit poids de naissance augmente sous INNTI et IP vs. monothérapie AZT

	countries: A systematic review		PVVIH dans des pays à ressources faibles ou intermédiaires, mises sous trithérapie d'ARV avant ou pendant la grossesse (Avant le 3ème trimestre et l'accouchement)		
Veroniki AA, 2018, PLoS ONE [296]	Comparative safety and effectiveness of perinatal antiretroviral therapies for HIV-infected women and their children: Systematic review and network meta-analysis including different study designs	Évaluation des anomalies congénitales	Études rapportant le taux de malformations congénitales et transmission mère-enfant chez des enfants nés de mères séropositives pour le VIH et exposés à des ARV (24 ARV considérés)	Survenue d'anomalies congénitales	Pas d'association entre le type d'ARV (classe ou molécule) et anomalies congénitales. Augmentation du risque de prématurité sous ZDV-3TC-Indinavir zidovudine
Mofenson LM, 2017, AIDS [69]	Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding	Évaluation des issues de Grossesse et conséquences néonatales sous TDF	Études en langue anglaise publiées en 2016 ou présentées à la CROI entre 2014 et 2016 et évaluant l'impact du Tenofovir chez des femmes enceintes infectées ou non par le VIH	Mortinaiissance, prématurité, biométrie, anomalies congénitales, fonction rénale et minéralisation osseuse	Pas de différence de Mortinaiissance, prématurité, biométrie, anomalies congénitales, fonction rénale et minéralisation osseuse biométrie, anomalies congénitales, fonction rénale et minéralisation osseuse
Nacheha JB, 2017, JAIDS [68]	Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate-Based Antiretroviral Therapy Regimens in Pregnancy for HIV-Infected Women and Their Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis	Évaluation des issues de Grossesse et conséquences néonatales sous TDF	Études de cohorte prospectives ou études randomisées, de toute langue et zone géographique, comparant les issues de grossesse exposée ou non au tenofovir	Bio néonatale, mortalité, biométrie	Pas de différence entre groupes TDF et non-TDF sur fausses-couches, biométrie, anomalies congénitales et prématurité

Rough K, 2017, AIDS [138]	Zidovudine use in pregnancy and congenital malformations	Évaluation de la survenue d'anomalies congénitales sous ZDV	Étude menée à partir de la base de données Medicaid. Identification couple mère-enfant et anomalies congénitales en fonction du régime d'ARV dont Zidovudine	Anomalies congénitales	Pas de risque de tératogénicité. Signal à confirmer sur appareil génital masculin
Soepnel LM, 2017, AIDS [297]	The association between HIV, antiretroviral therapy, and gestational diabetes mellitus	Evaluation du risque de diabète gestationnel	Études de langue anglaise ou néerlandaise évaluant le lien entre diabète gestationnel et séropositivité VIH ou antirétroviraux PVVIH sans diabète préalable à la grossesse, quel que soit leur âge ou leur origine	Survenue de diabète gestationnel	Pas de sur-risque de diabète gestationnel sauf avec IP de 1ère génération
Uthman OA, 2017, Lancet HIV [298]	Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis	Prématurité et Biométrie	Études parues entre le 01/01/1980 et 01/06/2016 évaluant les issues de grossesse après exposition aux ARV	Prématurité et Biométrie	Le tt ARV pré-conceptionnel vs. post-conceptionnel augmente le risque d'accouchement prématuré et de petit poids de naissance. Pas d'effet sur la taille.
Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats Niveau de preuve
Bengtson AM, AIDS 2023[299] Afrique du Sud	Cohorte prospective	397	Comparaison DTG vs EFV	Taux de diabète gestationnel	Pas de différence de prévalence du diabète gestationnel entre DTG et EFV

					Niveau de preuve 2
Chinula L, Lancet HIV 2023[92] 9 pays Afrique, Amérique Sud, USA, Asie	Essai randomisé contrôlé de phase 3	643	Comparaison DTG-FTC-TAF vs DTG-FTC-TDF vs EFV-FTC-TDF	Effets secondaires néonataux ou maternels grade 3	Pas de différence d'effets secondaires maternels ou néonataux. Moindre mortalité post-natale dans le groupe DTG Niveau de preuve 1
Fuller T, HIV Med 2023[300] Bresil	Cohorte rétrospective	198	Evaluation de la prise de poids sous INI	Prise de poids	Prise de poids sous INI supérieure chez les femmes naïve d'INI et à BMI < 25 par rapport à celle déjà sous INI et BMI > 25 Niveau preuve 3
Ibrahim, A. Front Neurosci 2023[301] Afrique du Sud	Etudes cas/ témoins	120	Comparaison des volumes cérébraux par groupe : exposé ou non au VIH et sous traitement pré conceptionnel	Volumes cérébraux	Les nouveau-nés exposés au VIH présentent des volumes de putamen gauche plus petits que ceux non exposés et des réductions de volume caudé qui dépendaient de la durée d'exposition au TAR in utero : aucune réduction pour les exposés chez qui le TAR avait été initié en pré-conceptionnel vs. plus petits volumes caudés si TAR débuts après la conception

					Niveau de preuve 3
François K, AIDS 2023[302] Haïti	Etude observationnelle	5185 enfants nés de mère infectés	Prévalence de la résistance aux ARV	Résistance aux ARV	<p>Premier cas d'un enfant infecté par le VIH résistant au DTG</p> <p>Pas d'information concernant le caractère transmis ou acquis de la résistance</p> <p>Prévalence de la résistance aux INI estimée à 1.1% (95% CI 0.1–7.3) → Pas de nécessité de modifier les recommandations thérapeutiques mais monitoring de la charge virale maternelle pendant la grossesse et après la mise sous anti-viral des enfants infectés</p>
					Niveau de preuve 4
Kourtis AP, Lancet HIV 2023 [112] USA	Cohorte	1062	Défaut de fermeture du tube neural sous DTG et autres ARV	Défaut de fermeture du tube neural	<p>Pas de différence de taux de défaut de fermeture du tube neural entre DTG et autres ARV</p>
					Niveau preuve 2
Mandelbrot L, ANRS-MIE 168 MONOGEST study, JAC 2023 [158] France	Etude interventionnelle phase II	89	Allègement de traitement en monothérapie de DRVr	Contrôle virologique	<p>La monothérapie de Darunavir/ritonavir requière une intensification dans 10% des cas.</p> <p>Toutes les patientes ont eu une CV<50</p>

					copies/mL à l'accouchement. Niveau preuve 2
Mohan, H. EBioMedicine, 2023 [303]	Etude pré-clinique	_	Déficit en folates et défauts de fermeture tube neural dans un modèle de souris	DFTN	Majoration des DFTN en cas de déficit en folates Niveau preuve 4 (pré-clinique)
Nissim, O. Pregnancy Hypertens 2023 [304]	Cohorte rétrospective	189	Effets du TAF avec ou sans INI sur prise de poids, diabète et HTA gestationnels	Poids, taux de diabète et d'HTA gestationnels	Prise de poids similaire. Majoration de l'HTA gestationnelle sous inhibiteur d'intégrase Niveau de preuve 4
Powis, KM, J Int AIDS Soc. 2023. Botswana [305]	Cohorte	398	Evaluation du neuro-développement	Performances scolaires en mathématiques, sciences et anglais	Moindres performances scolaires chez les enfants exposés au VIH que chez les enfants non exposés au VIH Niveau de preuve 2
Smith C, PLoS One 2023 [306] USA	Etude rétrospective monocentrique	257	Anomalies congénitales et issues de grossesse	Anomalies congénitales et issues de grossesse	Majoration du taux d'anomalies congénitales si exposition aux inhibiteurs d'intégrase au 1 ^{er} trimestre Majoration du risque de prééclampsie si exposition gestationnelle aux II Niveau de preuve 4

<p>Smith C, AIDS 2023 [307] USA</p>	<p>Etude rétrospective</p>	<p>230</p>	<p>Contrôle virologique par classe des ARV actuels</p>	<p>Contrôle virologique à l'accouchement</p>	<p>Pas de différence dans les taux de contrôle virologique à l'accouchement entre DTG, RPV, DRVr ou EFV. Moindre contrôle sous ATZ ou LPV</p> <p>Niveau de preuve 4</p>
<p>Yao TJ. AIDS Patient Care STDS 2023 [308]</p>	<p>Cohorte</p>	<p>461</p>	<p>Evaluation du neurodéveloppement à 5 ans</p>	<p>Echelles d'évaluation du comportement de l'enfant, tests d'intelligence et du développement du langage</p>	<p>Moins bons scores de développement</p> <p>Parmi les 230 enfants exposés aux ARV à la conception, 15% avait un problème de neurodéveloppement et 8% des problèmes multiples sans association avec un ARV spécifique et en particulier pas avec ATZ.</p> <p>Parmi 461 enfants dont les mères avaient initié un TAR pendant la grossesse, 21% un problème de neurodéveloppement et 12% des problèmes multiples. Dans ce sous-groupe un lien avec l'exposition à l'ATZ était retrouvé.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>

Yee LM, AIDS 2023 USA [309]	Cohorte	1038	Evaluation de l'HTA gravidique par classe d'ARV	HTA gravidique	<p>Pas de différence de survenue d'HTA gravidique par type d'ARV.</p> <p>Majoration du risque si introduction des ARV à plus de 20 sm de grossesse par rapport à introduction à la conception</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
Zizioli D, Int J Mol Sci 2023 [310]	Etude pré-clinique	–	Neuro-développement des poissons zèbres sous CAB	Développements des larves poissons zèbres	<p>Effets du CAB sur la neurogenèse chez les embryons de poisson zèbre</p> <p>Niveau de preuve 4 (pré-clinique)</p>
Zizioli, D. Int J Mol Sci 2023 [311]	Etude pré-clinique	–	Neuro-développement des poissons zèbres sous DOR vs EFV	Développements des larves poissons zèbres	<p>Moindre effet de la DOR que l'EFV sur le développement des embryons de poisson zèbre</p> <p>Niveau de preuve 4 (pré-clinique)</p>
Sibiude et al CID 2022 [2] France	Cohorte multicentrique nationale prospective	14 630	Etude Observationnelle	Taux de transmission mère-enfant du VIH-1	<p>Zéro transmission en cas de traitement ARV débuté avant la conception et charge virale <50 copies/ml (allaitement artificiel) [95%CI 0-0.07] (0/5482).</p> <p>Niveau de preuve 2</p>

<p>Awadu JE 2022 Int J Environ Res Public Health[312] Ouganda</p>	Exposés/ non-exposés	250/250/250	Évaluation des conséquences neurocognitives entre 6 et 18 ans de l'exposition aux ARV	Score neurodéveloppement	<p>Pas d'association entre l'exposition aux ARV et le neuro-développement entre 6 et 18 ans.</p> <p>En revanche association préoccupante entre dose unique NVP/AZT/3TC et trouble du développement et limitation fonctionnelle entre 6 et 18 ans.</p> <p>Niveau de preuve 3</p>
<p>Baltrusaitis K 2022 BMC Infect Dis International[313]</p>	Essai randomisé	1338	Comparaison de la fonction rénale sous TDF et ZDV	Fonction rénale	<p>Moindre fonction rénale dans le bras TDF</p> <p>Pas de retentissement clinique</p> <p>Niveau de preuve 1</p>
<p>Barlow-Mosha L 2022 Birth Defects Research[314] Ouganda</p>	Epidemio descriptive	9394/ 107 133	Évaluation des DFTN sous ARV	Anomalie fermeture tube neural	<p>Prévalence des anomalies du tube neural superposable chez les nouveau-nés de mères séropositives / non infectées</p> <p>Niveau de preuve 4</p>
<p>Delany-Moretlwe S 2022 Lancet[315] Afrique sub-saharienne</p>	Etude des cas de grossesse dans un essai randomisé	31	Évaluer les anomalies congénitales chez les utilisatrices de PREP par CBG pendant la grossesse	Taux d'anomalie congénitale	<p>13 naissances/ 18 sous DTG vs. 10/13 sous TDF/FTC; le restant étant des interruptions spontanées ou volontaires de grossesse.</p>

					<p>Pas d'anomalie congénitale observée.</p> <p>Niveau de preuve 3</p>
<p>Fowler MG 2022 AIDS[255] Ouganda- Malawi</p>	Cohorte	943	Impact sur la biométrie post-natale de l'exposition gestationnelle aux ARV	Biométrie post-natale	<p>Croissance post-natale plus faible chez les enfants de mères séropositives pour VIH / non-infectées</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p>Fowler MG 2022 AIDS[152] Ouganda, Malawi, Zimbabwe, Afrique du Sud</p>	Cohorte	1647	Scores cognitifs des enfants exposés in utéro aux ARV	Scores cognitifs des enfants HEU de 3 à 6 ans à l'inclusion dans la cohorte	<p>group-mean unadjusted Cognitive Composite scores on the MSEL were 85.8 (standard deviation [SD]: 18.2) and KABC-II were 79.5 (SD: 13.2). Composite score group-mean differences were noted by country, with South African and Zimbabwean children having higher scores. In KABC-II multivariable analyses, maternal age >40 years, lower education, male sex, and stunting were associated with lower composite scores</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p>Fuller T 2022 HIV Med[300]</p>	Étude rétrospective	198	Évaluation de la prise de poids sous INI	Poids	Prise de poids plus importante chez les femmes naïves d'II et avec BMI initial < 25 que

					chez celles déjà sous II et ayant un BMI >25 Niveau de preuve 4
García-Otero L 2022 AIDS [141] Éthiopie	Cohorte	29/67	Évaluation des conséquences cardiovasculaires de l'exposition gestationnelle aux ARV	Fonctions cardiaques en échocardiographie	Pas de conséquence cardiovasculaire de l'exposition gestationnelle au VIH ni aux ARV Niveau de preuve 2
García-Otero L 2022 CID[140] Espagne	Cohorte	34 enfants exposés non infectés vs. 53 non-exposés	Évaluation des conséquences cardiovasculaires de l'exposition gestationnelle aux ARV	Echocardiographie anténatale et postnatale jusqu'à 6 mois. PA et mesure épaisseur carotide en postnatal.	À l'âge de 6 mois, les enfants exposés au VIH présentaient un myocarde plus épais, une dysfonction systolique relative et une dysfonction diastolique relative PA plus élevée avec 50% d'HTA vs 3,77% du groupe non exposé et une carotide plus épaisse. Au total, risque cardiovasculaire potentiellement accru chez les nourrissons non infectés par le VIH exposés in utero aux traitements ARV. Niveau de preuve 2
Latham AH 2022 JAIDS [316]	Étude rétrospective	832	Comparaison de l'efficacité virologique et la tolérance néonatale en fonction de l'exposition aux INI	Suppression virologique et anomalies néonatales	Pas de différence d'efficacité et d'effet secondaire entre grossesse avec ou sans anti-intégrase

USA					Niveau de preuve 4
Malaba TR 2022 Lancet HIV [268] Afrique du Sud et Ouganda	Essai randomisé	268	Comparaison de l'efficacité virologique et de la tolérance maternelle et néonatale du DTG et EFV introduits au 3 ^e T	Charge virale et tolérance maternelle et néonatale	<p>A 72 semaines post-partum, 116 (93%) mères dans le groupe DTG et 114 (91%) dans le groupe EFV avaient une CV < 50 copies/mL. Sur les 57 (21%) femmes ayant présenté des effets secondaires sévères, 3 (2%) dans le groupe DTG et 5 (4%) dans le bras EFV étaient reliés au tt.</p> <p>Parmi les 136 (56%) enfants ayant eu des effets secondaires sévères aucun n'était relié au tt de l'étude -> Tolérance DTG satisfaisante au 3^e T</p>
Malaba TR 2022 Lancet HIV [317] Afrique du Sud	Cohorte	3952	Comparaison des issues de grossesse de FVVIH vs femmes séronégatives	Issues de grossesse	<p>Risk ajusté (aRR) de perte de grossesse 1.26, de petit poids pour l'âge gestationnel 1.43, sans augmentation du taux d'accouchement prématuré. Pas de différence selon le moment d'introduction du traitement ARV.</p>

					Niveau de preuve 1
Moseholm E 2022 HIV Med [318] Danemark	Cohorte	589	Conséquence de l'exposition aux ARV sur les issues de grossesse	Prématurité et biométrie	Le schéma thérapeutique d'ARV, l'utilisation d'IP et le moment de l'initiation du tt ARV n'étaient pas associés au risque de prématurité, petit poids de naissance ou petite taille gestationnelle. Seule l'initiation du tt ARV au 1 ^{er} trimestre était associée à un RCIU en analyse multivariée.
					Niveau de preuve 2
Ochanda PN 2022 AIDS Res Ther Afrique du Sud [122]	Essai randomisé	171	Comparaison qualité de vie et issues de grossesse entre DTG et EFV initiés au 3 ^{ème} trimestre	Échelle de qualité de vie	Scores de qualité de vie comparables. Taux d'anomalies d'issue de grossesse comparables
					Niveau de preuve 2
Patel K 2022 NEJM [109] USA	Cohorte	120/1137	Comparaison de l'efficacité virologique et des conséquences congénitales de l'exposition au DTG vs ATZr et RAL	Virosuppression et anomalies congénitales	Moindre contrôle virologique sous ATZr ou RAL que DTG. Pas de différence d'issue de grossesse
					Niveau de preuve 2
Saint-Lary L 2022	Compilation études ANRS	1 148	Évaluer les issues de grossesse en fonction des ARV	Fausse-couches, mortinaissance, prématurité, Biométrie	Pas de différence entre IP, NNTI et INI en termes de taux de fausses-

<p>Br J Clin Pharmacol [37] International</p>					<p>couches, prématurité ou petit poids de naissance. Sur-risque de petit poids de naissance si traitement uniquement par INTI</p>
<p>Saint-Lary L 2022 Fundam Clin Pharmacol 2022 [319] International</p>	<p>Étude cas/ témoins</p>	<p>2 521</p>	<p>Évaluation de la prévalence des anomalies congénitales suite à l'exposition aux INI</p>	<p>Anomalies congénitales</p>	<p>Majoration des effets indésirables observés en cas d'exposition aux Inhibiteurs d'intégrase. Pas de corrélation avec délai d'introduction Niveau de preuve 3</p>
<p>Taramasso L 2022 Journal of infection [320] Italie</p>	<p>Cohorte</p>	<p>3861</p>	<p>Évaluation de l'intérêt de la perfusion de ZDV à l'accouchement pour prévenir la TME</p>	<p>Taux de transmission mère-enfant du VIH-1</p>	<p>En cas de CV VIH indétectable à l'accouchement (< 50 copies/mL), l'arrêt du tt ARV pdt la grossesse était le facteur de risque le plus important de transmission verticale (OR, 23,1, IC à 95 % 2,4-219,3), tandis qu'un âge gestationnel plus élevé (RC 0,6, 95 % IC 0,4-0,8) et l'administration de traitement post-exposition au nouveau-né (aOR 0,004, IC 95 % <0,0001-0,4) étaient des facteurs de protection. Pas d'impact de l'administration intrapartum de ZDV</p>

					Niveau de preuve 2
Thimm MA 2022 Journal of AIDS and HIV treatment [93] USA	Étude rétrospective	34/ 66	Comparaison de la prise de poids et des issues de grossesse entre TAF et TDF	Poids et issues de grossesse	Prise de poids majorée de 3kg dans le groupe TAF. Pas de transmission néonatale ni de décès. Tolérance du TAF satisfaisante Niveau de preuve 4
Thimm MA 2021 J AIDS HIV Treat [95] USA	Étude rétrospective	100	Comparaison des issues de grossesse sous TAF et TDF	Comparaison du retentissement rénal sous TAF et TDF	Majoration du poids maternel sous TAF/ TDF. Pas de différence en termes de biométrie néonatale. Pas de décès néonatal ni cas de transmission Niveau de preuve 4
Toledo G. Frontiers Pediatrics 2022 [321] Malawi	Cohorte	1 206	Évaluation de la croissance post-natale chez les enfants exposés aux ARV gestationnels	Croissance post-natale	Pas d'impact de l'exposition pré-conceptionnelle aux ARV sur la taille et le poids. En revanche tendance à ralentissement de croissance après 12 mois chez les nourrissons nés de mère séropositive pour le VIH nécessitant une surveillance et prise en charge Niveau de preuve 2

Venkatesh KK 2022 HIV Med [322] USA	Cohorte	488	Comparaison du risque de prématurité avec ou sans ARV	Prématurité	Moindre taux de prématurité chez les femmes sous ARV gestationnel que sans tt Niveau de preuve 2
Wedderburn CJ 2022 J Int AIDS Soc [259] Afrique du Sud	Cohorte	106	Évaluation du retentissement sur la structure cérébrale de l'exposition aux ARV	Développement structurel cérébral	Diminution des volumes de matière grise caudée et totale inférieurs chez les nourrissons de mères séropositives ; Association entre immunosuppression maternelle et réduction des volumes sans association avec la période d'introduction des ARV. Ces résultats suggèrent que l'exposition prénatale au VIH peut avoir un impact sur le développement structurel précoce du cerveau et qu'une meilleure prise en charge prénatale du VIH pourrait optimiser le neuro-développement des enfants exposés. Niveau de preuve 2
Wedderburn Lancet Child Adolesc Health. 2022 [323]	Meta-analyse	45 articles provenant de 31 études	Evaluation des effets de l'exposition in-utero au VIH et aux ARV sur le neurodéveloppement de l'enfant	Etudes des fonctions neurodéveloppementales, langage et motricité	Au total, 12 des 21 études comparant les enfants HEU et HU ont trouvé un développement neurologique plus mauvais chez les

					<p>enfants HEU dans au moins un domaine.</p> <p>La méta-analyse comprenait 8 études de haute qualité comparant 1856 enfants HEU à 3067 enfants HU à l'âge de 12-24 mois Les enfants HEU avaient un langage expressif plus pauvre et une fonction motrice globale plus faible que les enfants HU, mais un développement cognitif similaire.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p>Chandiwana NC 2021 AIDS [114] Afrique du Sud</p>	Essai randomisé	406	<p>Comparaison des taux sériques de folates sous 3 régimes d'ARV : DTG/TDF/FTC, TAF/FTC/DTG ou EVG/TDF/FTC</p>	Taux sériques de folates	<p>Taux sériques de folates supérieurs dans les groupes sous DTG vs. EFV</p> <p>Niveau de preuve 1</p>
<p>Chauhan N 2021 Perspect Clin Res [324] Inde</p>	Étude observationnelle	84	<p>Comparaison de la tolérance maternelle et sur les issues de grossesse de TDF vs. ZDV</p>	Anémie, Poids, Mortalité, prématurité	<p>Pas de différence entre TDF et ZDV sur anémie, Prise de poids, Prématurité et Mortinascence</p> <p>Niveau de preuve 4</p>
<p>Ezeamama AE 2021 HIV Med [325] Ouganda</p>	Étude rétrospective	201	<p>Conséquences neurocognitives néonatales de l'exposition à la NVP</p>	Scores de développement neurocognitif	<p>Majoration des troubles cognitifs chez les enfants de 6 à 10 ans exposés à NVP + ZDV +/- 3TC en pré ou péri-partum</p>

					Niveau de preuve 4
Florida M 2021 Antivir Ther [326] Italie	Cohorte	273	Évaluer la prise de poids sous ARV	Prise de poids	Pas d'effet de la classe d'ARV sur la prise de poids Niveau de preuve 2
Frenkel LM 2021 JAIDS [327] International	Essai randomisé	408	Comparaison de l'efficacité virologique sous RAL vs. EFV	Charge virale	Comparaison répllication vaginale sous EFV et RAL : 0.9 dans le bras EFV et 3.8 bras RAL. Aucune transmission. Niveau de preuve 1
Joseph NT 2021[328] CID	Étude rétrospective	303	Comparaison de la prise de poids sous différents ARV dont TAF-INI	Prise de poids	Majoration de la prise de poids gestationnelle sous INI-TAF. Pas de différences d'issue de grossesse Niveau de preuve 4
Lockman S 2021 Lancet International [44]	Essai randomisé	643	Comparaison de l'efficacité virologique et des issues de grossesse sous DTG vs. EFV et TAF vs. TDF	Efficacité virologique. Issues de grossesse	Les régimes avec DTG débutés entre 14 et 28 SA ont une efficacité virologique à l'accouchement supérieure à EFV/FTC/TDF. L'association DTG/FTC/TAF présentait le profil d'innocuité le plus favorable avec significativement moins d'issues défavorables composites de la grossesse

					<p>(mortinaissance, accouchement prématuré ou petite taille gestationnelle) par rapport au DTG+FTC/TDF ou à l'EFV/FTC/TDF.</p> <p>Aucune différence significative n'a été observée dans la survenue d'événements maternels ou infantiles de grade ≥ 3. Nous avons également observé significativement moins de décès néonataux avec le DTG qu'avec le traitement à base d'EFV</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p>[124]KN 2021 HIV Med Botswana</p>	Cohorte	486	Comparaison du risque de diabète gestationnel sous DTG vs. EFV	Diabète gestationnel	<p>Réduction du risque de diabète gestationnel sous DTG vs EFV</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p>Mohan H 2021[119] EBioMedicine</p>	Étude préclinique		Évaluation des anomalies congénitales chez les rats exposés au DTG	Anomalies congénitales	<p>Majoration des anomalies de fermeture du tube neural chez le rat exposé au DTG à dose thérapeutique mais pas supra-thérapeutique</p> <p>Niveau de preuve 4</p>
<p>Moodley Y, 2021, AIDS [329]</p>	Cohorte	3 431 Grossesses 2 835 femmes	Évaluation fausses-couches ou mortinaissance en fonction de la	Taux d'interruption de grossesse	Augmentation du taux de fausse-couche ou mortinaissance en cas de

Afrique du Sud			charge virale pré-conceptionnelle		charge virale préconceptionnelle élevée Niveau de preuve 2
Patel P 2021 OFID [330]	Cohorte	25	Évaluation des anomalies congénitales sous et issues de grossesse sous CBG	Anomalies congénitales et issues de grossesse	1 anomalie congénitale observée sur 11 naissances Niveau de preuve 2
Pereira G 2021 Lancet HIV [111] Brésil	Cohorte rétrospective	1 427	Évaluer les issues de grossesse et les conséquences néonatales	Taux d'anomalies d'issue de grossesse dont les défauts de fermeture du tube neural	Pas d'association entre DTG et EFV et taux de fermeture du tube neural. Taux cependant plus élevé que si VIH- Niveau de preuve 2
Piske M, 2021 Pediatr Infect Dis J [331] Canada	Étude rétrospective		Evaluer les issues de grossesse en fonction du statut VIH	Prématurité	Majoration du risque d'accouchement prématuré chez les femmes VIH+ vs. VIH-; moindre toutefois si femme sous ARV. Pas d'association avec tt ARV pré-conceptionnel, quel que soit le régime thérapeutique Niveau de preuve 4
Sibiude J, 2021 AIDS [332]	Cohorte	808	Comparaison des anomalies congénitales sous DRVr et RAL en fonction	Mortinaiissance, Prématurité, Biométrie	Pas d'augmentation significative des anomalies néonatales sous INI. Tendance à

France			de leur délai d'introduction		l'augmentation, non significative des anomalies néonatales quand le RAL utilisé dès la conception par rapport à une introduction post-conceptionnelle ou au DRVr Niveau de preuve 2
Theron 2021 CID [333] Inde et Afrique	Essai randomisé	939	Évaluer les issues de grossesse en fonction du moment d'introduction des ARV	Taux de petits poids de naissance, fausses-couches, mortinai-sance, décès néonatal	Augmentation du taux de petit poids de naissance (<2500 g) (RR : 2.65 [95%CI, 1.20-5.81]) et taux plus élevé de fausses-couches, morti-naissances et décès néonataux (HR : 1.40 [95% CI, . 99-1.98]) si traitement introduit en pré-conceptionnel Niveau de preuve 1
Thimm MA, 2021 AIDS [95] USA	Étude rétrospective	100	Comparaison du retentissement rénal sous TAF et TDF	Fonction rénale	Pas de différence entre TDF et TAF si ajustement sur les autres co-facteurs de toxicité rénale Niveau de preuve 4
Zash R 2021 J Int AIDS Soc [52]	Cohorte	4 437	Évaluer l'impact de la prise de poids sur les issues de naissance par ARV	Issues de grossesse	Les régimes d'ARV associés à une prise de poids peuvent réduire le nombre de femmes à risque d'issues de grossesse indésirables

Botswana					graves du fait d'un faible poids mais augmenter le nombre de femmes à risque de macrosomie et d'hypertension maternelle. Le DTG est associé à un poids et un risque d'HTA maternelle accru Niveau de preuve 2
Aizire J 2020 JAIDS [334] Afrique subsaharienne	Étude cas-témoin	66	Évaluation de l'effet du dosage de TDF sur les issues de grossesse	Issues de grossesse	Le dosage de TDF n'est pas associé aux issues défavorables de grossesse Niveau de preuve 3
Banda FM 2020 AIDS [335] Botswana	Cohorte	469	Comparer l'effet des DTG et EFV sur la biométrie	Biométrie	Pas de différence de biométrie pour EFV et DTG Niveau de preuve 2
Caniglia EC 2020 EClinicalMedicine [125] Botswana	Cohorte	3 262	Évaluer la prise de poids gestationnelle sous DTG vs. EFV	Prise de poids	Comparé à l'EFV, la prise de poids entre 18 et 36 SA était supérieure de 0.05 (95% CI 0.03, 0.07) kg/sem pour les femmes sous DTG Niveau de preuve 2
Crowell CS, 2020 AIDS [79]	Cohorte	3 747	Évaluer les conséquences neurocognitives en fonction des ARV	Pathologies neurologiques	Incidence plus élevée de troubles neuro chez les enfants exposés à l'EFV,

USA					DDI et tendance pour DTG Niveau de preuve 2
Davey S 2020 JAIDS [110] Botswana	Cohorte	10 622	Comparer l'efficacité des DTG et EFV pour éviter la transmission mère-enfant	Prévalence transmission mère-enfant (TME)	Prévalence de TME similaire quel que soit l'ARV : * 8/999 (0.80%, 95% CI: 0.35%, 1.57%) pour le DTG * 8/883 (0.91%, 95% CI: 0.39%, 1.78%) pour l'EFV (risk difference 0.11%, 95% CI: -0.79%, 1.06%). La plupart des TME survenait lorsque les ARV étaient introduits dans les 90 jours avant l'accouchement (4/8 sous DTG, 6/9 sous EFV). Niveau de preuve 2
Florida M 2020 Infection [82] Italie	Cohorte	794	Évaluer les issues de grossesse en fonction des ARV	Taux indétectabilité, Poids de naissance, anomalies congénitales	Pas de différence significative sur principaux paramètres virologiques et issues de grossesse entre différentes classes (IP, INI, INNTI) Niveau de preuve 2
Frangé P 2020 [45]	Cohorte	247	Impact virologique et sur les issues de grossesse du changement de tt en	Suppression virologique, Biométrie, TME	- Majoration du risque de rebond virologique si

France			cas de grossesse initiée sous RPV		switch vs. maintien de la RPV - Pas de différence d'issues de grossesse ni de TME en cas de tt avec ou sans RPV Niveau de preuve 2
João EC, 2020 Lancet HIV [101] International	Essai randomisé	408	Comparaison issue de grossesse sous RAL vs. EFV	Mortinaissance, Prématurité, Biométrie	Moindre contrôle virologique à l'accouchement sous EFV. Tolérance similaire Niveau de preuve 1
Kala S 2020 Hum Préprod [150]	Étude préclinique		Comparaison de l'impact sur le système utérin et placentaire de l'exposition gestationnelle au DRVr vs. LPVr	Décidualisation et artères utérines	Altération de la décidualisation et du remodelage des artères utérines sous LPVr en comparaison au DRVr
Kintu K 2020 Lancet HIV Afrique du Sud/ Ouganda [336]	Essai randomisé	268	Comparaison issue de grossesse sous DTG vs. EFV	Suppression virologique, mortinaissance, prématurité	Moindre contrôle virologique à l'accouchement sous EFV. Tolérance similaire Niveau de preuve 1
Pascom ARP 2020 AIDS [337] Brésil	Cohorte	18 977	Comparaison du contrôle virologique sous RAL avec autres ARV	Suppression virologique	Majoration et accélération du contrôle virologique sous RAL par rapport à EFV, LPVr ou ATZr Niveau de preuve 2

Seidel V 2020 Eur J Pediatr [338] Allemagne	Étude rétrospective	232	Évaluation de la croissance néonatale sous TDF	Croissance jusqu'à 18 mois + Paramètres biologiques	Pas d'impact négatif du TDF sur croissance Niveau de preuve 4
Teixeira M de LB 2020 Antimicrob Agents Chemother [339] Brésil	Étude rétrospective	390	Comparaison du contrôle virologique sous RAL avec autres ARV	Suppression virologique	Accélération du contrôle virologique sous RAL par rapport aux IP ou EFV --> utilité du RAL en cas de prise en charge tardive du VIH pdt la grossesse Niveau de preuve 4
Van de Ven 2020 CID [340] International	Registre		Évaluer le taux d'anomalies congénitales sous DTG	Prévalence défauts de fermeture du tube neural	6 défauts de fermeture du tube neural. Pas de dénominateur Niveau de preuve 4
Williams PL 2020 Lancet HIV[77] USA	Cohorte	3 557	Comparaison des anomalies congénitales sous différents ARV dont DRVr et EFV	Microcéphalies	Majoration des cas de microcéphalie si association EFV-3TC-ZDV par rapport à EFV-TDF-FTC et associations incluant DRV. Pas de lien avec autres ARV Niveau de preuve 2
Badell ML 2019 OFID [341] USA	Étude rétrospective	134	Évaluation de l'efficacité virologique et conséquences sur les issues de grossesse de l'exposition gestationnelle à l'EVG	Charge virale, TME, prématurité, DFTN	Indéteçtabilité obtenue chez 88.2% des 68 femmes ayant initié l'EVG avant la grossesse et l'ayant

					<p>poursuivi jusqu'à l'accouchement.</p> <p>20% d'accouchement prématuré.</p> <p>Aucun cas de DFTN observé chez les 82 femmes sous EVG au moment de la conception.</p> <p>Taux de transmission périnatale à 0,8 %.</p> <p>Niveau de preuve 4</p>
<p>Bailey H 2019 AIDS [81] Europe, Ukraine, Russie</p>	Cohorte	7 193	Issues de grossesse sous INTI dont ZDV	Prématurité et retard de croissance	<p>Pas d'association entre INTI et prématurité.</p> <p>Moindre risque de retard de croissance avec TDF-XTC ou ABC-3TC que ZDV-3TC</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p>Boivin MJ 2019 Lancet [342] Ouganda- Malawi</p>	Cohorte	861	Impact neurocognitif de l'exposition gestationnelle aux ARV	Évaluation neurocognitive à 12, 24, 48 et 60 mois	<p>Neurodéveloppement des enfants de mère sous trithérapie en antet et post-partum similaire à celui d'enfants non exposés au VIH</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p>Cabrera RM, 2019 AIDS [117]</p>	Étude pré-clinique	–	Étude du métabolisme des folates	Évaluation in-vitro et développement poisson zèbre	<p>Le DTG est un antagoniste partiel des récepteurs FOLR1 des folates</p>

					Une exposition embryonnaire précoce au DTG occasionne une toxicité chez le poisson zèbre qui peut être empêchée par une supplémentation en acide folique.
Cassidy AR 2019 Pediatr Infect Dis J [137] Botswana	Exposés/ non-exposés	493	Évaluation du retentissement de l'exposition à l'EFV sur le neuro-développement	Scores de développement neuro-cognitif	Risque accru de déficit neuro-cognitif et socio-émotionnel Niveau de preuve 3
Chouchana L 2019 JAIDS [343] France	Étude exposés/ non exposés	3 226	Comparaison des prévalences de DFTN en fonction de l'exposition aux INI dont le DTG	Anomalies congénitales, anomalie de fermeture du tube neural	Pas d'association entre anomalie du tube neural et Anti-intégrases Niveau de preuve 3
Dadabhai S, 2019, JAIDS [344] Malawi	Étude Cas / témoin	1 299	Évaluer les issues de grossesse en fonction du statut VIH	Tx prématurité, poids et taille de naissance	Pas d'impact global de statut VIH (sous traitement ARV) sur les taux de prématurité, de petit poids de naissance ou de retard de croissance Niveau de preuve 3
Djeha A, 2019 BMC Pregnancy Childbirth [345] Canada	Cohorte	159	Évaluer les issues de grossesse en fonction du statut VIH	Angiogenèse	Pas d'association entre facteurs angiogéniques et exposition aux ARV aussi bien type d'ARV que durée ou période d'introduction (antéconceptionnelle ou pdt la Gs)

					Niveau de preuve 2
Ejigu Y 2019 BMJ Open [128] Ethiopie	Cohorte	1 663	Comparaison issue de grossesse sous NVP vs. EFV	Prématurité, Biométrie	Plus de risque d'accouchement prématuré si - traitement ARV gestationnel plutôt que monothérapie d'AZT à l'accouchement - NVP (vs./ EFV) Niveau de preuve 2
Gantner P 2019 PLoS ONE [346] France	Étude rétrospective	94	Évaluation de l'efficacité et les effets sur la grossesse de l'exposition au RAL	Suppression virologique et issues de Gs	Pas d'anomalie congénitale observée. Pas de transmission néonatale Niveau de preuve 4
García-Otero L 2019 PLoS One [139] Espagne	Cohorte	94	Évaluation des répercussions cardiaques néonatales sous ARV dont la ZDV	Marqueurs cardiaques et mitochondriaux	Augmentation de la masse myocardique fœtale et du contenu mitochondrial chez les fœtus exposés aux ARV. Les paramètres liés à la masse cardiovasculaire et mitochondriale étaient significativement associés à l'exposition à la zidovudine. Niveau de preuve 3
Goetghebuer T, 2019 CID [347]	Cas / témoin	255	Évaluer la morbidité néonatale en fonction du statut VIH	Taux d'hospitalisation néonatale	Majoration du risque d'hospitalisation chez les nouveau-nés de femmes VIH+, mais

Belgique					uniquement si ARV débuté en cours de grossesse (pas si ARV débuté en pré-conceptionnel) Niveau de preuve 3
Hleyhel M 2019 Environ Mol Mutagen [76] France	Cohorte	15 163	Évaluation du risque de cancers chez les enfants exposés aux ARV in utero	Prévalence des cancers de l'enfant	Oncogénicité transplacentaire de la DDI. Non extrapolable aux autres INNTI Niveau de preuve 2
Hoffman RM 2019 CID [348] International	Essai randomisé	277	Évaluer les issues de grossesse en fonction des ARV	Taux d'avortement et de mortinaissance	Tendance à l'augmentation des fausses-couches et la mortinaissance pour les femmes sous tt ARV continu (LPVr/TDF/FTC) par rapport à celles sous traitement intermittent pendant la grossesse Niveau de preuve 1
Kinai E 2019 PLoS One [349] Vietnam	Cohorte	66	Comparaison de la croissance néonatale et de la densité osseuse sous TDF et ZDV	Croissance néonatale et densité osseuse jusqu'à 18 mois	Pas d'impact négatif du TDF sur la croissance, pas de majoration du risque de rachitisme ou de dysfonctionnement rénal chez l'enfant Niveau de preuve 2

<p>Kouanfack C 2019 NEJM [108] Cameroun</p>	<p>Essai randomisé</p>	<p>613</p>	<p>Comparaison de l'efficacité virologique et la tolérance maternelle entre DTG et EFV low dose</p>	<p>Charge virale et effets secondaires maternels</p>	<p>Non infériorité mais moindre risque de sélection de résistance avec DTG vs EFV low dose. Tolérance superposable sauf majoration de la prise de poids. Niveau de preuve 1</p>
<p>le Roux SM, 2019, Pediatr Infect Dis [350] Afrique du Sud</p>	<p>Cohorte</p>	<p>214 mères/ enfants</p>	<p>Évaluation du retentissement neurocognitif en fonction de la charge virale pré- conceptionnelle</p>	<p>Scores neuro-cognitifs</p>	<p>Le niveau de réplication virale pré-conceptionnelle est associé à un retard de développement moteur et du langage mais pas de retard cognitif. Cette association est indépendante du terme de grossesse et présente malgré un taux de CD4 relativement élevé et une suppression virologique à l'accouchement Niveau de preuve 2</p>
<p>Money D, 2019 BJOG [351]</p>	<p>Cohorte</p>	<p>80</p>	<p>Évaluer le taux d'anomalies congénitales sous DTG</p>	<p>Prévalence anomalies congénitales dont les DFTN</p>	<p>Pas de DFTN observé. 4 anomalies congénitales/ 80 nouveau-nés (5.0%, 95% CI 1.4–12.3%) exposés au DTG Taux d'anomalies congénitales identique si tt ARV précoce au 1^{er} Trimestre ou plus tardif.</p>

Msukwa MT, 2019, Trop Med Int Health, [352] Malawi	Étude rétrospective	8 380 femmes, Malawi	Évaluation de la mortalité sous ARV	Taux de mortalité	Pas d'association entre le moment d'introduction du tt ARV et la mortalité Niveau de preuve 4
Peyronnet V 2019 JAIDS [353] France	Cohorte	10 553	Étude de la suppression virologique	Taux de suppression virologique	Pas d'impact délétère du changement de tt pdt 1 ^{er} trimestre de la grossesse
Santosa WB, 2019 AIDS [354] Afrique du Sud	Cohorte	633	Évaluer les issues de grossesse en fonction du statut VIH	Prématurité et Biométrie	Risque augmenté d'issue indésirable de grossesse (accouchement prématuré, petit poids de naissance, petite taille) et de décès néonataux chez les PVVIH. Pas d'association avec le moment d'introduction des ARV Niveau de preuve 2
Saums MK, 2019 Obstet Gynecol [355] USA	Rétrospective	265	Évaluer l'impact du VIH et des ARV sur le risque d'HTA gravidique	Taux d'HTA gravidique	Pas plus d'HTA chez PVVIH mais plus d'HTA gravidique avec INI que IP Niveau de preuve 4
Sebikari S 2019 JAIDS [356]	Essai randomisé	3 423	Comparaison des issues de grossesse entre IP et ZDV	Prématurité; poids de naissance	Majoration du risque de prématurité et de petit poids de naissance avec IP vs. ZDV

Inde + Afrique subsaharienne			TDF et ZDV		Majoration du risque d'issues défavorables de grossesse avec TDF vs TDF Niveau de preuve 1
Shamsuddin H 2019 JAIDS [102] International	Registres	2 646	Évaluation de la probabilité de DFTN sous RAL	DFTN	Pas de sur-risque de DFTN sous RAL. Sur 2426 grossesses, 3 DFTN observés sous RAL 1 seul cas avec RAL en période périconceptionnelle Niveau de preuve 4
Sibiude J 2019 JAIDS [43] France	Cohorte	5 748	Étude de la prévalence des cytolyses sous INNTI vs. IP	Prévalence cytolysé. Prématurité	Risque de cytolysé pendant la grossesse moindre avec INNTI que IP Niveau de preuve 2
Vannappagari V 2019 JAIDS[357] Europe	Registre	265	Évaluation issue de grossesse et anomalies néonatales sous DTG	Issues de grossesse et anomalies néonatales	Pas de signal d'alerte concernant les anomalies congénitales mais effectif faible Niveau de preuve 4
Venter WDF 2019 NEJM [358] Afrique du Sud	Essai randomisé	1 053	Efficacité virologique et	Suppression virologique, Impact rénal, osseux et sur le poids	Non infériorité virologique du DTG-TAF/FTC. Majoration de la prise de poids. Réduction des conséquences rénales et osseuses

					Niveau de preuve 1
Zash R 2019 NEJM [359] Botswana	Cohorte	119 033	Comparer l'effet des DTG et EFV sous les défauts de fermeture du tube neural (DFTN)	Prévalence DFTN	5 DFTN /1683 grossesses sous DTG (0.30%; 95% CI, 0.13 to 0.69) vs. * 15 sur 14 792 sous autre ARV (0.10%; 95% CI, 0.06 to 0.17). * 3/ 7959 sous EFV (0.04%; 95% CI, 0.01 to 0.11). -> Association potentielle DTG et DFTN
					Niveau de preuve 2
Zamek-Gliszczyński MJ 2019 Drug Metab Dispos [115]	Étude pré-clinique		Étude du métabolisme des folates	Voies de transport	Le DTG n'inhibe pas les voies de transport du folate et n'induit pas de diminution des taux de folate maternel et fœtal. Aucun effet clinique des inhibiteurs d'intégrase sur les voies de transport des folates.
Balogun KA 2018 CID [360] Canada	Etude exposés / non exposés	94	Impact hormonal de l'exposition aux IP	Dosages d'Œstradiol	Exposition aux IP associés à une majoration de la quantité d'œstradiol, elle-même liée au poids de naissance
					Niveau de preuve 3

Bornhede R 2018 Eur J Clin Microbiol Infect Dis [361] Suède	Étude rétrospective	36	Évaluation des TME, issues de grossesse et anomalies congénitales sous DTG	TME, issues de grossesse et anomalies congénitales	Pas d'augmentation de la morbidité maternelle ou néonatale. Pas de transmission néonatale Niveau de preuve 4
Bosire R 2018 Pediatr Infect Dis J [362] Kenya	Essai randomisé	289	Évaluer l'immunité transplacentaire en fonction des ARV	Taux d'immunoglobulines	Majoration du passage transplacentaire d'anticorps sous trithérapie ARV vs monothérapie d'ATZ Niveau de preuve 1
Brites C 2018 HIV Clin Trials [153] Bresil	Essai randomisé	33	Comparaison de l'efficacité virologique sous RAL vs. LPVr en cas de tt per-partum tardif	Charge virale	Supériorité du RAL pour obtention d'une suppression virologique à l'accouchement. Niveau de preuve 1
Caniglia EC 2018 AIDS [50] Botswana	Modélisation	–	Comparaison de TDF/FTC/EFV vs ZDV/3TC/NVP	Mortalité, Prématurité, Biométrie	Majoration des anomalies d'issue de grossesse altérée en cas d'exposition au ZDV/3TC/NVP vs TDF/FTC/EFV Niveau de preuve 4
Cecchini DM 2017 Infect Dis Rep [363] Argentine	Étude rétrospective	239	Comparaison de la TME et effets indésirables sous RAL avec autres ARV	TME et issues de grossesse	Pas d'effet indésirable attribué au RAL. Pas de transmission néonatale Niveau de preuve 4

<p>Chaudhury S 2018 AIDS[364]Botswana</p>	<p>Cohorte</p>	<p>382</p>	<p>Évaluation du retentissement neuro-cognitif de l'exposition aux ARV</p>	<p>Scores de développement neuro-cognitif</p>	<p>Développement neurologique similaire chez les enfants exposés aux ARV gestationnels dont la ZDV</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p>Dara JS, 2018, J Pediatr Infect Dis Soc,[365] USA</p>	<p>Cas / témoin</p>	<p>930 nouveau-nés (155 de mères VIH+, 755 mères VIH-)</p>	<p>Évaluer les issues de grossesse en fonction du statut VIH</p>	<p>Poids de naissance</p>	<p>Plus faible poids de naissance chez les nouveau-nés de mères VIH+. Pas de différence sur la prématurité</p> <p>Pas de différence selon l'exposition aux IP</p> <p>Niveau de preuve 3</p>
<p>Delicio AM, 2018, Reprod Health, [366] Brésil</p>	<p>Cohorte</p>	<p>787 nouveau-nés</p>	<p>Évaluer les issues de grossesse en fonction du statut VIH</p>	<p>Tx prématurité, Biométrie et paramètres biologiques</p>	<p>Pas d'association entre le délai d'introduction et les différents ARV et la prématurité, le poids de naissance ou les anomalies congénitales.</p> <p>Un taux de CD4 > 200/mm³ était protecteur pour les risques de faible poids à la naissance et d'accouchement prématuré. L'anémie néonatale était associée à l'accouchement prématuré et à l'exposition maternelle à l'AZT.</p>

					Niveau de preuve 2
Florida M 2018 JAIDS [100] Italie	Cohorte	913	Comparaison des issues de grossesse sous ABC/3TC vs. TDF/FTC	Prématurité, Biométrie, Paramètres biologiques, anomalies congénitales, Décès	Pas de différence entre ABC/3TC et TDF/FTC sur issues de grossesse Niveau de preuve 2
Florida M, 2018 JAC [100] Italie	Cohorte	500	Comparaison de l'impact virologique et sur les issues de grossesse de DRVr et de l'ATZr	Mortinaiance, Prématurité, Biométrie + paramètres biologiques	Pas de différence d'efficacité et de tolérance entre DRVr et ATZr Niveau de preuve 2
Grayhack C 2018 AIDS [367] USA	Étude rétrospective	66	TME, issues de grossesse et anomalies congénitales sous DTG	TME, issues de grossesse et anomalies congénitales	Pas de transmission néonatale. 31.6% de prématurité, 15.8% de petite taille gestationnelle et 3% d'anomalie congénitale Niveau de preuve 4
Jacobson DL 2017 Pediatr Infect Dis J [368] USA	Cohorte	509	Évaluation du retentissement sur la biométrie post-natale de l'exposition aux ARV	Biométrie post-natale	Croissance post-natale plus faible chez les enfants de mère séropositives pour VIH vs non-infectées. Pas de lien avec TDF sauf possible avec surpoids maternel au 1 ^{er} trimestre. Niveau de preuve 2
Jespersen S	Essai randomisé	400	Comparaison des IP aux INNTI sur le plan	Suppression virologique, émergence de	Pas de différence de suppression virologique,

2018 JAIDS [369] Guinée			immunovirologique, de la tolérance maternelle et de la mortalité néonatale	résistance, mortalité, CD4, Tolérance maternelle et mortalité	CD4, tolérance et mortalité. Moindre sélection de résistance avec IP vs INNTI Niveau de preuve 1
Kacanek D 2018 JAIDS [370] Botswana	Essai randomisé	197	Comparaison des conséquences neurocognitives de l'exposition aux IP vs INTI	Évaluation neurocognitive à 24 mois	Pas de différence entre 2 INTI + IP ou 3 INTI Niveau de preuve 1
Piske M 2018 AIDS [371] Canada	Exposés/ non-exposés	446/ 1323	Évaluation du retentissement neuro-cognitif de l'exposition aux ARV	Scores de développement neuro-cognitif	Risque accru de déficit neuro-cognitif. Pas d'association avec les classes d'ARV Niveau de preuve 3
Rough K 2018 NEJM [39] USA	Cohorte	4 646	Comparaison des issues de grossesse sous TDF/FTC vs. ZDV/3TC et LPVr vs. ATZr	Prématurité et biométrie	Pas de sur-risque de prématurité ou petit poids de naissance si TDF–FTC–LPV/r vs. ZDV–3TC–LPV/r or TDF–FTC–ATV/r Niveau de preuve 2
Rice ML 2018 Pediatr Infect Dis J [372] International	Cohorte	1 148	Évaluer les issues de grossesse en fonction des ARV	Fausse-couches, mortinaissance, prématurité, Biométrie	Pas de différence entre IP, NNTI et INI en termes de taux de fausses-couches, prématurité ou petit poids de naissance. Sur-risque de petit poids

					de naissance si tt uniquement par INTI Niveau de preuve 2
Snijedewind IJM, 2018 PLoS ONE, [373] Pays-Bas	Cohorte	1 392 nouveau-nés	Évaluer les issues de grossesse en fonction du statut VIH	Prématurité et Biométrie	Impact du tt ARV pré-conceptionnel (stt IP) vs. post-conceptionnel sur taille néonatale, tendance non significative sur accouchement prématuré. Pas d'effet sur Poids de naissance Niveau de preuve 2
Stoner MCD 2018 [374] Epidemiology	Modélisation	–	Évaluer les issues de grossesse en fonction des ARV	Taux de prématurité	Pas d'effet du délai d'introduction du tt ARV sur prématurité. Risque de biais de sélection. 1000 grossesses évaluées, moitié sous traitement immédiat, moitié différé
Zash R 2018 Lancet Global Health [120]	Cohorte	6 322	Comparaison issue de grossesse et conséquences néonatales sous DTG vs EFV	Mortinatalité, Prématurité, Biométrie	Pas de différences d'issues de grossesse si initiation d'EFV ou DTG pendant la grossesse Niveau de preuve 2
Malaba TR, 2017, Int J Epidemiol [375]	Cohorte	1 793 femmes	Évaluer les issues de grossesse en fonction du statut VIH	Prématurité et Biométrie	Majoration du taux de prématurité chez les femmes VIH+.

<p>Afrique du Sud</p>					<p>Peu de différences entre les femmes initiant les ARV avant ou après le début de la grossesse sauf chez les femmes sous EFV où le taux de prématurité était supérieur chez les femmes ayant débuté le tt avant la grossesse.</p> <p>Pas de différence de taille gestationnelle.</p> <p>Plus de mortinaissance chez les femmes VIH+ mais moins de fausses-couches</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p>M le Roux S 2017 AIDS [84] Afrique du Sud</p>	<p>Cohorte</p>	<p>464</p>	<p>Évaluation du retentissement du TDF sur la croissance néonatale</p>	<p>Mesure la croissance néonatale jusqu'à 1 an</p>	<p>Pas d'impact négatif du TDF sur la croissance au cours de la première année de vie chez des nourrissons allaités.</p> <p>Croissance globalement comparable à celle de la population générale.</p> <p>Facteurs de risque associés à un retard de croissance : CV maternelle élevée à l'initiation du traitement pendant la grossesse, accouchement prématuré.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>

Pintye J 2017 JID [87] Kenya et Ouganda	Cohorte	422	Comparaison des issues de grossesse sous TDF et ZDV	Mortalité et Prématurité	Pas de différence entre TDF et AZT sur fausses-couches et mortalité néonatale. Réduction de la prématurité sous TDF vs AZT Niveau de preuve 2
Sebitloane HM 2017 Int J Gynaecol Obstet [376] Afrique du Sud	Rétrospective	4 452	Evaluer l'impact du VIH et des ARV sur le risque d'HTA gravidique	Taux d'HTA gravidique mortelle	Moins d'HTA gravidique mortelle pour les PVVIH / femmes non infectées et ce surtout si pas de tt ARV Niveau de preuve 4
Zash R 2017 JAMA Pediatr [377] Botswana	Étude observationnelle	47 027	Comparaison des issues de grossesse sous et conséquences néonatales sous ARV dont EFV	Prématurité, Biométrie	Moindre de risque d'issue défavorable de grossesse sous TDF-FTC-EFV vs TDF-FTC-NVP ou TDF-FTC-LPVr, ZDV-3TC-NVP ou ZDV-3TC-LPVr --> Données rassurantes pour EFV Niveau de preuve 3
Gill MM, Neural tube and other birth defects by HIV status and ART regimen in Eswatini, CROI 2023 [378] Eswatini	Abstract Etude observationnelle	4832 nouveaux-nés exposés DTG vs 24830 naissances	Comparaison taux défauts de fermeture du tube neural (DFTN) en fonction statut VIH ou non et par ARV notamment DTG vs EFV	Taux défauts de fermeture du tube neural	Taux DFTN similaire sous DTG vs chez nouveaux-nés non exposés VIH Taux supérieur sous EFV mais moindre exposition. IC 95% plus large

					Niveau preuve 4
Patel RC, Dolutegravir exposure and congenital anomalies in sub-Saharan Africa, CROI 2023 [379]	Abstract Cohorte rétrospective et prospective	1064 femmes sous DTG / 17235 grossesses	Effets secondaires maternels et néonataux chez FVVIH ou non, sous et sans DTG	Anomalies congénitales	
Jacobson DL, Red blood cell folate concentrations in mothers/infants in pregnancy: dolutegravir vs efavirenz, CROI 2023 [380] (9 pays Afrique, Amérique Sud, USA, Asie)	Abstract Etude randomisée	340	Comparaison taux de folates intra-érythrocytaires sous DTG et EFV et TAF/TDF	Taux de folates intra-érythrocytaires	L'absorption cellulaire et le transport des folates ne diffèrent entre les femmes enceintes qui commencent un TAR à base de DTG et celui à base d'EFV (ni sous TAF vs TDF)
					Niveau preuve 4
Brummel S 2022 CROI [381] 9 pays	Abstract congrès	643	Comparaison Mortalité; prématurité, anomalies congénitales sous DTG vs EFV et TAF vs TDF	Mortalité; prématurité, anomalies congénitales	Rapport bénéfice-risque pondéré sur la gravité des effets secondaires plus favorable pour DTG-TAF que DTG-TDF ou EFV-TDF
					Niveau de preuve 4
Bulterys 2022 CROI [382] Kenya	Abstract congrès	326/ 702	Comparaison neuro-développement sous DTG vs autres ARV vs non VIH	Échelles de neuro-développement	Pas de différence de neuro-développement à 6sm sous DTG ou autre ARV par rapport à enfants non-exposés au VIH
					Niveau de preuve 4

Chinula L 2022 CROI [383] 9 pays	Abstract congrès	643	Comparaison HbA1c et glycémie sous DTG vs EFV et TAF vs TDF	HbA1c et glycémie	Pas de différence hbA1c ni glycémie Niveau de preuve 4
Delany-Moretlwe S 2022 CROI [384] Afrique sub-saharienne	Abstract congrès	26/17	Effets secondaires et PK de DTG vs TVD en PREP	Effets secondaires et PK	Prévalence des effets secondaires similaires. PK Niveau de preuve 4
Kourtis A 2022 CROI [385] USA	Abstract congrès	2840 / 106517	Comparaison du taux de DFTN sous DTG vs. autres ARV	DFTN	Prévalence égale à celle constatée en l'absence de séropositivité VIH. Données rassurantes notamment pour DTG Niveau de preuve 4
Stranix-Chibanda L 2022 CROI [386] 9 pays	Abstract congrès	617	Comparaison de la biométrie sous DTG vs EFV et TAF vs TDF	Biométrie	Plus de petits poids et taille pour les nouveaux exposés à l'EFV vs DTG. Croissance similaire sous TAF et TDF Niveau de preuve 4
Thorne C 2022 CROI [387] Europe/ Russie	Equivalent Cohorte (congrégation d'études interventionnelles)	508	Évaluation des anomalies congénitales sous DTG	Anomalies congénitales	Prévalence identique à celle des registres. Pas de défaut de fermeture du tube neural Niveau de preuve 2

Torre P 2022 CROI	Abstract congrès	1 265	Comparaison du taux de surdité sous TDF/FTC vs ZDV/3TC	Surdité	Augmentation de la prévalence de la surdité en fonction de la période d'introduction des ARV, plus importante au 3 ^e trimestre qu'au 1 ^e Niveau de preuve 4
Zash R 2022 CROI [388] Botswana	Abstract congrès	2079/ 3735/ 10598	Comparaison de la survenue d'HTA gestationnelle sous DTG vs EFV vs non VIH	HTA gestationnelle	Risque d'HTA gestationnelle plus important chez les femmes exposées au DTG que celles exposées à l'EFV mais inférieur à celui des femmes séronégatives pour le VIH Niveau de preuve 4

Études Pharmacologiques

Momper JD, Dolutegravir Plasma Protein Binding and Unbound Concentrations During Pregnancy and Postpartum, JAIDS 2023 [389]	Pharmacocinétique	29	Concentrations de DTG libre et lié aux protéines plasmatiques	Dosages chez la mère	Réduction du DTG total (lié ou non aux protéines plasmatiques) survenant en fin de grossesse concomitante d'une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques de sorte que les concentrations de DTG libre sont comparables à celles mesurées en post-partum. Ces résultats sont en faveur d'un maintien de posologie standard au cours de la grossesse.
Brooks KM 2022 JAIDS [390]	Pharmacocinétique	29	TAF	Dosages chez la mère	Pas de modification de la PK du TAF pendant la grossesse lorsqu'associé à IP

Momper JD 2022 JAIDS [391]	Pharmacocinétique	11	COB	Dosages chez la mère	Baisse de l'AUC d'ATZ boosté par le COB de 26% 2ème T et 54% au 3ème T
Bollen P 2021 CID [392]	Pharmacocinétique	17	DTG	Dosages chez la mère	Modifications PK non cliniquement significatives pendant la grossesse, y compris fin de grossesse.
Brooks KM 2021 AIDS [390, 393]	Pharmacocinétique	58	TAF	Dosages chez la mère	Pas de modification significative de PK entre TAF-COB et TAF-sans COB
Bukkems V 2021 CPT Pharmacomet Syst Pharmaco [106]	Pharmacocinétique	Revue	RAL	Dosages chez la mère	La modélisation de la PK pharmacocinétique du RAL 1200mg en QD chez la femme enceinte fait craindre des concentrations inférieures au concentration minimale nécessaire en défaveur de cette utilisation
Eke AC 2021 Antimicrob Agents Chemother [89]	Pharmacocinétique	46	TDF	Dosages chez la mère	Du fait de l'augmentation du poids et de la baisse de la créatinine pdt la grossesse, une adaptation de la dose de TDF, habituellement non-justifiée doit se faire en tenant compte du poids et de la créatinine
Momper JD 2021 AIDS [394]	Pharmacocinétique	29	Cobi	Dosages chez la mère	Baisse de dosage de DRV boosté par le Cobi de 53% au 2ème T et 56% au 3ème T
Mulligan N 2021 J Clin Pharm Ther [90]	Pharmacocinétique	28	TDF	Dosages chez la mère	Baisse de la concentration de TDF de 27% pendant la grossesse sauf si avec association LPVr
Bukkems V 2020 CID [148]	Pharmacocinétique	14	EVG/ Cobi	Dosages chez la mère	Réduction de 77% du dosage de l'EVG au 3ème T avec 85% de femmes avec des dosages inférieur à la concentration efficace → EVG non recommandé

Havens JP 2020 Clin Pharmacokinet [395]	Pharmacocinétique	11	Pharmacocinétique de l'ETR	Dosages chez la mère	Augmentation de l'AUC de la dose de 34% et réduction de la clairance de 52% au 3ème Trimestre vs. postpartum. Pas de nécessité d'adaptation de dose
O'Kelly B 2020 Ther Drug Monit [163]	Pharmacocinétique	Revue	Anti-intégrases	Dosages chez la mère	Intérêt du Therapeutic Drug Monitoring pour les INI en cas d'échec virologique, d'interaction médicamenteuse ou avec l'EVG
Salama E 2020 J Clin Pharmacol [396]	Pharmacocinétique	Revue	DRV/ Cobi/ LPV/ ATZ	Dosages chez la mère	Maintien dose standard LPV sauf si risque d'échappement virologique ou poids > 100kg. Baisse des concentrations de DRV entre 20 et 50% au 3 ^e T. → Recommandation de dosage en 600x2/j Réduction de dosage ATZ pdt la grossesse sans conséquence virologique à 300/100. Risque d'interactions notamment avec anti-H2. Baisse de concentration des IP et INI en association avec le COBI
Tréluyer JM 2020 Antimicrob Agents Chemother [397]	Pharmacocinétique	43	RAL	Dosages chez la mère	Pas de modification significative du RAL libre
Crauwels HM 2019 HIV Med [398]	Pharmacocinétique	6	COB	Dosages chez la mère	Baisse de l'AUC de DRV de 56% et 50% au 2ème et 3ème T et de Cobi de 63% à 49% entre 2ème et 3ème trimestre. 1 seul échappement viro mais lié à inobservance. Pas de TME
Kreitchmann R 2019 Antivir Ther [399]	Pharmacocinétique	42	EFV	Dosages chez la mère	Pharmacocinétique de l'EFV superposable pendant la grossesse et en post-partum
Murtagh R 2019 Antivir Ther [400]	Pharmacocinétique	33	DRVr	Dosages chez la mère	Baisse des concentrations aux 2ème et 3ème T sans conséquence virologique

Waite C 2019 PLoS Med [401]	Pharmacocinétique	29	DTG	Dosages transplacentaires	Passage DTG transplacentaire + lait et nouveau-né. Potentiel intérêt pr réduire TME.
Focà E 2018 Antimicrob Agents Chemother [402]	Pharmacocinétique	20	ATZr	Dosages chez la mère	Impact de certains variants génétiques pour expliquer les variations inter-individuelles de dosage au 3ème T
Lamorde M 2018 Clin Infect Dis [403]	Pharmacocinétique	25	EFV	Dosages chez la mère	Concentrations satisfaisantes à 400mg
Momper JD 2018 AIDS [147]	Pharmacocinétique	14/24	EVG/ COB	Dosages chez la mère	Baisse de 24% et 44% d'EVG aux 2 ^e -3 ^e T et de 44 et 59% de COB
Mulligan N 2018 AIDS [404]	Pharmacocinétique	21	DTG	Dosages chez la mère	Baisse de concentration de DTG de 25 à 51 % aux 2 ^e et 3 ^e T mais dosage supérieur aux concentrations efficaces établies préalablement dans les études de dose. 93% d'indélectabilité à la naissance.
Olagunju A 2018 J Antimicrob Chemother [405]	Pharmacocinétique	77	EFV	Dosages chez la mère	La dose d'EFV pourrait être réduite à 400mg selon le polymorphisme CYP2B6
Osiyemi O 2018 Infect Dis Ther [46]	Pharmacocinétique	15	RPV	Dosages chez la mère	Baisse de concentration de RPV de 35 % au 2 ^e T et 42% au 3 ^e T mais maintien virologique et absence de TME
Focà E 2017 J Antimicrob Chemother [406]	Pharmacocinétique	25	ATZr	Dosages chez la mère	Stabilité de la concentration intracellulaire d'ATZr pendant la grossesse

Rimawi BH 2017 Antimicrob Agents Chemother USA [55]	Pharmacocinétique	13	Étude du passage transplacentaire des ARV	Dosages transplacentaires	Passage transplacentaire de EVG, COBI, TDF, FTC et DTG
Schalkwijk S 2017 Clin Infect Dis [48]	Pharmacocinétique	16	RPV	Dosages chez la mère	Dans 4 cas sur 16 (25 %) la Cmin était inférieure à la concentration cible au cours du 3ème T. Aucun niveau infra-thérapeutique observé après l'accouchement. Aucune charge virale détectable observée. Tous les nouveau-nés ont été testés VIH négatifs. Aucune anomalie congénitale signalée
Whitfield T 2017 Int J STD AIDS [407]	Pharmacocinétique	171	Intérêt des dosages pour réduire la TME	Dosages chez la mère	Pas d'évidence de l'intérêt du Therapeutic Drug Monitoring pour réduire risque de transmission

10.2. Nouveau-nés de mères vivant avec le VIH

Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
--------------------------------	-----------------	--	-----------------	-----------	-------------------------------------	---------------------------------------

BHIVA, 2020, Angleterre [168]	British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	Oui	Prise en charge du VIH chez la femme enceinte et le nouveau-né	Oui	Oui	R : oui V : oui
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023, Etats-Unis[184]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	Oui	Prise en charge du VIH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	Oui	Oui	R : oui V : oui
PENTA 2023, Europe[185]	Pediatric HIV Treatment and Prevention of Vertical Transmission	Oui	Prise en charge du VIH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	Oui	Oui	R : oui V : oui
World Health Organization, 2021[186]	Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring	Oui	Mise à jour de la prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH	Oui	Oui	R : oui V : oui
CFSSS, Suisse, 2018 (CFSS), 2018 #27826}	Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant	Oui	Prise en charge du VIH chez la femme enceinte et le nouveau-né	Non	Oui	R : oui V : oui

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
BHIVA, 2020, Angleterre [168]	British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	<p>Très faible risque : Nouveau-nés de mères sous traitement ARV depuis au moins 10 semaines avec au moins 2 PCR ARN VIH < 50 copies/ml pendant la grossesse à 4 semaines d'écart dont une à 36SA ou au-delà</p> <p>Faible risque :</p> <p>Nouveau-nés de mères sous traitement ARV ayant une PCR ARN VIH < 50 copies/ml à ou après 36SA mais ne remplissant pas tous les autres critères définissant un nouveau-né de très faible risque</p> <p>Nouveau-nés prématurés (<34SA) de mères sous traitement ARV dont la PCR ARN VIH maternelle la plus récente < 50 copies/ml</p>

		Haut risque : Nouveau-nés de mères ayant une PCR ARN VIH > 50 copies/ml à l'accouchement OU dont l'observance est incertaine OU n'ayant pas de PCR ARN VIH récente
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023, Etats-Unis[184]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	<p>Faible risque :</p> <p>« Très faible risque » : Nouveau-nés de mères ayant reçu au moins 10 semaines consécutives de TAR pendant la grossesse, ET ayant atteint et maintenu une CV indétectable (définie comme au moins deux tests consécutifs avec des niveaux d'ARN du VIH <50 copies/mL obtenus à au moins 4 semaines d'intervalle) pour le reste de la grossesse, ET ayant une PCR ARN VIH < 50 copies/mL à partir de 36 SA et dans les 4 semaines suivant l'accouchement, ET n'ayant pas eu de primo-infection VIH pendant la grossesse, ET ayant signalé une bonne observance du traitement ARV.</p> <p>« Faible risque » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nouveau-nés de mères ne répondant pas aux critères ci-dessus ou aux critères de risque élevé ci-dessous mais qui ont une PCR ARN VIH <50 copies/mL à ou après 36 SA - Nourrissons prématurés (<37 semaines de gestation) qui ne présentent pas un risque élevé de contracter le VIH pendant la période périnatale. <p>Haut risque :</p> <p>Nouveau-nés de mères n'ayant pas reçu de traitement ARV pendant la grossesse ou seulement au moment de l'accouchement</p> <p>Nouveau-nés de mères ayant reçu un traitement ARV pendant la grossesse mais avec une PCR ARN VIH > 50 copies/ml dans les 4 semaines précédant l'accouchement</p> <p>Nouveau-nés de mères ayant eu une primo-infection VIH pendant la grossesse ou pendant l'allaitement</p>
PENTA 2023, Europe[185]	Pediatric HIV Treatment and Prevention of Vertical Transmission	<p>Le facteur de risque le plus important est le niveau de charge virale de la mère à l'accouchement : < ou > 50 copies/ml.</p> <p>Autres facteurs de risque importants : durée de traitement ARV avant et pendant la grossesse et niveau charge virale dans les semaines précédant l'accouchement.</p> <p>Facteurs de risque devant également être pris en compte : mode d'accouchement, durée de la rupture des membranes, prématurité etc..</p>
World Health Organization, 2021[186]	Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring	<p>Faible risque : Nouveau-nés de mères sous traitement ARV ayant une PCR ARN VIH < 1000 copies/ml dans les 4 semaines précédant l'accouchement ou en l'absence de PCR ARN VIH récente, sous traitement ARV depuis au moins 4 semaines</p> <p>Haut risque :</p> <p>Nouveau-nés de mères n'ayant pas reçu de traitement ARV pendant la grossesse</p> <p>Nouveau-nés de mères sous traitement ARV mais ayant une PCR ARN VIH > 1000 copies/ml dans les 4 semaines précédant l'accouchement OU en l'absence de PCR ARN VIH récente, sous traitement ARV depuis moins de 4 semaines</p> <p>Nouveau-nés de mères dont l'infection par le VIH a été diagnostiquée dans les 72h précédant l'accouchement</p>

CFSSS (Commission fédérale Suisse pour la santé sexuelle), 2018 Suisse [187]

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

Faible risque: Nouveau-nés de mères sous traitement ARV pendant la grossesse, ayant un suivi régulier, avec au moins 2 PCR ARN VIH < 50 copies/ml pendant la grossesse à 4 semaines d'écart dont une à 36SA ou au-delà

Haut risque : Autres nouveau-nés de mères VVIH

Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
BHIVA, 2020, Angleterre [168]	British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	Oui	Prise en charge du VIH chez la femme enceinte et le nouveau-né	Oui	Oui	R : V :
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023, Etats-Unis[184]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	Oui	Prise en charge du VIH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	Oui	Oui	R : V :
PENTA 2023, Europe[185]	Pediatric HIV treatment and Prevention of vertical transmission	Oui	Prise en charge du VIH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	Oui	Oui	R : V :
CFSSS (Commission fédérale Suisse)	Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle	Oui	Prise en charge du VIH chez la femme enceinte et le nouveau-né	Non	Oui	R : oui V : oui

pour la santé sexuelle), 2018 Suisse [187]	concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant					
---	--	--	--	--	--	--

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
BHIVA, 2020, Angleterre [168]	British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	Un traitement ARV préventif est recommandé chez le nouveau-né de très faible, faible et haut risque de transmission. Le traitement doit être débuté dans les 4 heures suivant la naissance
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023, Etats-Unis[184]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	Un traitement ARV préventif est recommandé chez le nouveau-né de faible et haut risque de transmission (AI). Le traitement doit être débuté le plus tôt possible, de préférence dans les 6 heures suivant la naissance (AII).
PENTA 2023, Europe[185]	Pediatric HIV treatment and Prevention of Vertical Transmission	Un traitement ARV préventif est recommandé chez le nouveau-né de faible et haut risque de transmission dans la plupart des pays européens.
CFSSS (Commission fédérale Suisse pour la santé sexuelle), 2018 Suisse [187]	Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant	En cas de scénario optimal (nouveau-nés de mères sous traitement ARV pendant la grossesse, ayant un suivi régulier, avec au moins 2 PCR ARN VIH < 50 copies/ml pendant la grossesse à 4 semaines d'écart dont une à ou après 36SA), un traitement ARV préventif n'est pas recommandé chez le nouveau-né, même en cas d'allaitement. Dans les autres situations, un traitement ARV préventif est recommandé.

Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
BHIVA, 2020, Angleterre [168]	British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	Oui	Prise en charge du VIH chez la femme enceinte et le nouveau-né	Oui	Oui	R : oui V : oui
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023, Etats-Unis[184]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	Oui	Prise en charge du VIH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	Oui	Oui	R : oui V : oui
PENTA 2023, Europe[185]	Pediatric HIV treatment and Prevention of Vertical Transmission	Oui	Prise en charge du VIH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	Oui	Oui	R : V :
World Health Organization, 2021[186]	Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring	Oui	Mise à jour de la prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH	Oui	Oui	R : oui V : oui
CFSSS (Commission fédérale Suisse pour la santé sexuelle), 2018 Suisse [187]	Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant	Oui	Prise en charge du VIH chez la femme enceinte et le nouveau-né	Non	Oui	R : oui V : oui

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
--------------------------------	-------	--------------------------------

BHIVA, 2020, Angleterre [168]	British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	Très faible risque : ZDV pendant 2 semaines Faible risque ou prématuré de faible risque : ZDV pendant 4 semaines Haut risque : ZDV + 3TC + NVP** pendant 4 semaines
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023, Etats-Unis[184]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	Faible risque : « Très faible risque » : ZDV pendant 2 semaines Faible risque : ZDV pendant 4 à 6 semaines Haut risque : ZDV + 3TC + NVP** ou ZDV + 3TC + RAL pendant 6 semaines. Si la trithérapie est interrompue avant 6 semaines, la ZDV devra être poursuivie seule en prophylaxie pour une durée totale de 6 semaines
PENTA 2023, Europe[185]	Pediatric HIV treatment and Prevention of Vertical Transmission	Faible risque : 1 molécule (ZDV ou NVP**) pendant 2 à 6 semaines Haut risque : 2-3 molécules (par exemple ZDV/3TC/NVP**) pendant 4 semaines. Le génotype de résistance du virus maternel doit être pris en compte dans la prescription.
World Health Organization, 2021[186]		Faible risque : NVP* ou AZT 4 à 6 semaines. NVP* au moins 6 semaines si allaitement Haut risque : AZT + NVP* 6 semaines (12 semaines si allaitement) Alternatives : RAL, 3TC, LPV/r ou forme combinée : AZT + 3TC + NVP*
CFSSS (Commission fédérale Suisse pour la santé sexuelle), 2018 Suisse [187]		Faible risque : pas de prophylaxie Haut risque : Trithérapie antirétrovirale

*posologies prophylactiques ; **posologies thérapeutique

Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Dollfus et al. <i>Pediatr Inf Dis J.</i> 2022 France[209]	Etude de cohorte prospective	Cohorte française ANRS de nouveau-nés de mères VVIH	Prophylaxie post-natale par NVP ou ZDV	Toxicité hémato-logique	À 1 mois, la survenue d'une anémie de grade ≥ 2 était moins fréquente sous NVP que sous zidovudine (2,9 % contre 8,0 % ; P = 0,01)	Niveau de preuve intermédiaire

		830 nouveau-nés			favorisant l'utilisation de la NVP comme prophylaxie de premier choix chez les nourrissons à faible risque de contracter le VIH.	Etude de cohorte bien menée
Nguyen T. et al, <i>Pediatr Inf Dis J</i>, 2019, [203] Allemagne	Etude rétrospective	383 nouveau-nés de mères VVIH	Prophylaxie postnatale par ZDV pendant 2 semaines vs. 4 semaines ou +	Taux de transmission de VIH et toxicité hématologique	Moins de toxicité hématologique dans le groupe ZDV 2 semaines sans augmentation du taux de transmission	Faible niveau de preuve Etude rétrospective

Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Anugulruengkitt, S. et al ;2019.[227] Thaïlande	Etude de cohorte prospective	Nourrissons exposés au VIH non allaités dans 5 sites cliniques en Thaïlande. →100 nourrissons exposés au VIH à haut risque et 100 nouveau-nés exposés au VIH à faible risque.	Les nourrissons à haut risque ont reçu ZDV/3TC/NVP pendant 6 semaines tandis que les nouveau-nés à faible risque exposés au VIH ont reçu un régime de 4 semaines de ZDV.	L'hémogramme complet, l'aspartate transaminase et l'alanine transaminase ont été évalués à la naissance, 1, 2 et 4 mois de vie.	18,5 % avaient un faible poids de naissance < 2500 g. Proportion de nourrissons présentant une anémie de grade 2 ou plus à 1 et 2 mois de vie entre la prophylaxie ZDV/3TC/NVP et ZDV = 48,5 % vs. 32,3 % (P = 0,02) ; néanmoins, l'anémie sévère (grade 3) n'était pas significativement différente ; 9,2 % contre 10,2 % (P = 0,81) À 1 mois, les nourrissons sous prophylaxie ZDV/3TC/NVP présentaient une anémie de grade 2 significativement plus élevée que les nourrissons sous ZDV seul (33,0 % contre 13,4 % ; P = 0,001) ; cependant, aucune différence n'a été observée à 2 mois.	Niveau de preuve intermédiaire

					Aucune différence de neutropénie ou d'hépatotoxicité entre les régimes prophylactiques infantiles n'a été observée.	
Ruel T. et al.[228]	Essai thérapeutique de phase I/II	Nouveau-nés à haut risque d'infection	Trithérapie ARV à base de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + NVP à la posologie de 6 mg/kg deux fois par jour pour les nourrissons \geq 37SA ; les nourrissons de 34 à \geq 37 SA ont reçu 4 mg/kg deux fois par jour pendant une semaine et 6 mg/kg deux fois par jour par la suite.	Taux d'infection : PCR ARN VIH 48h après l'arrêt du traitement ARV préventif Objectifs secondaires Concentrations plasmatiques de névirapine aux semaines 1 et 2. Tolérance à S4	Sur 438 nourrissons analysés (36 avec une infection par le VIH in utero), 90 % (389/434) avaient \geq 37 SA. Les nourrissons sans infection à VIH confirmée in utero ont reçu de la névirapine pendant une durée médiane (Q1,Q3) de 13 (7,14) jours. Les taux plasmatiques de névirapine étaient supérieurs à la cible minimale de traitement du VIH (3 mcg/mL) chez 90 % des nourrissons à la semaine 1 et 87 % à la semaine 2. Dans les simulations de Monte Carlo, les niveaux de névirapine à la semaine 1 ont dépassé 3 mcg/mL chez 80 % et 82 % des nourrissons de \geq 37SA et 34-37 SA mais n'a jamais conduit à l'arrêt de la névirapine ; la neutropénie et l'anémie étaient les plus fréquentes.	Niveau de preuve intermédiaire
Nagot et al. Lancet 2016[204] Burkina Faso, Afrique du Sud, Uganda et Zambie	Essai randomisé (ANRS 12174)	Nouveau-nés de mères VVIH n'ayant pas été traitées pendant la grossesse, allaités, non infectés à 7 jours de vie → 1236 nouveau-nés analysés : 615 lopinavir/r / 621 lamivudine	Prophylaxie post natale par lamivudine seule vs. lopinavir/r jusqu'à 1 semaine après la fin de l'allaitement ou jusqu'à la visite de fin (S50)	Taux de transmission de VIH Effets secondaires	Total : 17 infections: -lopinavir/r : 8 -lamivudine: 9 Pas de différence significative (p=0.83). Effets II grade 3-4 : -lopinavir/r: 251 (51%) -lamivudine: 246 (50%) Pas de différence significative	Haut niveau de preuve
Monnin A et al. 2021[206] Burkina Faso, Afrique du	Essai randomisé + étude	Population de l'essai ANRS 12174 (Cf ci-dessus)	Prophylaxie post natale par lamivudine seule vs. lopinavir/r jusqu'à 1 semaine après la fin de	Proportion d'enfants présentant une déplétion d'ADN mitochondrial (ADNmt) à	- Le nombre de copies mitochondriales par cellule a diminué de J7 à S50 avec une médiane de 41,7 % (IQR : 12,1 ; 64,4) dans le groupe PrEP. Pas de différence significative entre les deux régimes prophylactiques.	

<p>Sud, Uganda et Zambie</p>	<p>cas/témoïn</p>	<p>→ 1236 nouveaux analysés : 615 lopinavir/r / 621 lamivudine (Groupe PrEP)</p> <p>Analyse supplémentaire :</p> <p>+ groupe contrôle = 40 nourrissons exposés non infectés n'ayant pas été exposés aux ARV pendant la grossesse et ne recevant pas de prophylaxie post-natale (Groupe témoin)</p>	<p>l'allaitement ou jusqu'à la visite de fin (S50)</p> <p>Comparaison ensuite au groupe contrôle</p>	<p>S50 (groupe PrEP) ou S26 (groupe témoin) et proportion d'enfants présentant des délétions d'ADNmt à J7 et S50 (groupe PrEP) ou à S6 et S26 (groupe témoin).</p>	<p>- Traitements par LPV/r et 3TC associés à la déplétion de l'ADNmt (référence : groupe témoin ; LPV/r : PR = 1,75 (IC95 % : 1,15–2,68), p < 0,01 ; 3TC : PR = 1,54 (IC95 % : 1,00 –2,37), p = 0,05).</p>	
<p>Blanche S et al. Lancet HIV 2019[213]</p> <p>Burkina Faso, Afrique du Sud, Uganda et Zambie</p>	<p>Étude transversale à partir de la population d'un essai randomisé</p>	<p>Enfants de l'essai ANRS 12174 (Cf ci-dessus) ayant terminé le suivi à S50 pour lesquels on disposait de données anthropométriques</p> <p>→ 1 266 (99 %) nourrissons inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée (630 sous lopinavir-ritonavir, 636 sous lamivudine).</p>	<p>Prophylaxie post natale par lamivudine seule vs. lopinavir/r jusqu'à 1 semaine après la fin de l'allaitement ou jusqu'à la visite de fin (S50)</p>	<p>Comparaison de la croissance des nourrissons, définie comme le score Z longueur-pour-âge (LAZ) défini par l'OMS pour les enfants, le score Z poids-pour-taille (WAZ) et le score Z poids-pour-âge (WLZ) durant l'année de suivi.</p>	<p>-Aucune différence dans la LAZ moyenne des moindres carrés (LS) n'a été identifiée</p> <p>-La WLZ moyenne en LS était significativement plus faible dans le groupe lopinavir/r que dans le groupe lamivudine à 26 semaines (différence -0,22 [IC à 95 % -0,34 à -0,09], p = 0,0006) et 50 semaines (-0,25 [-0,47 à -0,04], p=0,02).</p> <p>- Le WAZ moyen LS était également significativement plus faible dans le groupe lopinavir/r que dans le groupe lamivudine à 26 semaines (différence -0,18 [IC à 95 % -0,30 à -0,05], p=0,01) et 50 semaines (-0,24 [-0,45 à -0,05], p=0,02).</p> <p>- Les modèles mixtes linéaires ont montré que le lopinavir/r était associé à des diminutions de WLZ et WAZ au fil du temps (p<0,0001 et p=0,002), tandis que les modèles de régression spline indiquaient que ces réductions se produisaient tôt et restaient constantes par la suite (p<0,0001 avec un nœud à</p>	

					44 jours pour WLZ ; p=0.02 avec un nœud à 118 jours pour WAZ). La différence de WLZ moyenne LS à 50 semaines entre les groupes de traitement était plus élevée chez les filles que chez les garçons (différence -0.29 [IC à 95 % -0.58 à 0.01], p=0.05 pour les filles ; -0.22 [-0.53 à 0.09], p=0.18 pour les garçons).	
Nagot et al. Sci Rep 2021 [214] Burkina Faso, Afrique du Sud, Uganda et Zambie	Étude transversale à partir de la population d'un essai randomisé	Enfants de l'essai ANRS 12174 (Cf ci-dessus) ayant terminé le suivi à S50 et non infectés → Sur 1101 enfants éligibles, âgés de 5 à 7 ans, 553 ont pu être retrouvés et analysés (274 dans les groupes LPV/r et 279 dans les groupes 3TC).	Prophylaxie post natale par lamivudine seule vs. lopinavir/r jusqu'à 1 semaine après la fin de l'allaitement ou jusqu'à la visite de fin (S50)	Impact à long terme de la prophylaxie post natale sur la croissance, l'examen clinique et le développement neuro-cognitif	La croissance, les résultats cliniques et neuropsychologiques ne différaient pas entre les groupes de traitement. À l'âge scolaire, les enfants exposés au LPV/r et au 3TC à la naissance pendant 1 an avaient une croissance et des résultats neuropsychologiques comparables sans preuve d'effets secondaires à long terme du LPV/r.	Niveau de preuve intermédiaire
Clarke D. F. et al. 2020 [218] IMPAACT P110	Étude multicentrique non comparative de phase 1 de recherche de dose	2 cohortes de nourrissons exposés à une infection par le VIH-1 : cohorte 1 (N=16) ; et cohorte 2 (N = 36).	Conception adaptative à deux cohortes dans laquelle les données pharmacocinétiques des nourrissons de la cohorte 1 ayant reçu deux doses uniques de RTG 3 mg/kg ont été incluses dans la modélisation et les simulations de population pour guider la sélection d'une dose quotidienne pour les nourrissons de la cohorte 2.	Trouver la dose permettant d'atteindre les concentrations plasmatiques cibles Étude de la tolérance	À l'aide de simulations basées sur la modélisation pharmacocinétique de la population incorporant les données de la cohorte 1, le schéma posologique quotidien suivant a été sélectionné pour l'étude : 1,5 mg/kg par jour de la naissance au jour 7 ; 3 mg/kg deux fois par jour du 8 ^e au 28 ^e jour de vie ; 6 mg/kg deux fois par jour après l'âge de 4 semaines jusqu'à l'âge de 6 semaines. Les moyennes géométriques cibles d'exposition du protocole pour l'ASC, la Cmin et la Cmax ont été atteintes ou légèrement dépassées chez tous les nourrissons. Le schéma posologique néonatal de raltégravir choisi était sûr et bien toléré chez les nouveau-nés à terme pendant le traitement pendant les 6 premières semaines de vie et le suivi jusqu'à l'âge de 24 semaines.	

Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
BHIVA, 2020, Angleterre [168]	British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	Oui	Prise en charge du VIH chez la femme enceinte et le nouveau-né	Oui	Oui	R : oui V : oui
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023, Etats-Unis[184]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	Oui	Prise en charge du VIH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	Oui	Oui	R : oui V : oui

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
BHIVA, 2020, Angleterre [168]	British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	En cas de prématurité < 34 SA ET de CV maternelle < 50copies/ml : ZDV pendant 4 semaines (1C)
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023, Etats-Unis[184]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	Tous les nourrissons prématurés de moins de 37 SA qui ne présentent pas un risque élevé de contracter le VIH pendant la période périnatale doivent recevoir la ZDV pendant 4 à 6 semaines (BII)

Seules la ZDV, la lamivudine et la névirapine ne peuvent être prescrites chez les nouveau-nés prématurés (<37 semaines d'âge gestationnel) en raison du manque de données sur la posologie et la sécurité (BII).

Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Hirt, D et al, 2021[210] France	Essai thérapeutique étude de phase I/II	Nouveau-nés de 25 à 32 SA pesant de 0,66 à 1,60 kg → n = 11 - 4 nouveau-nés < 28SA - 7 nouveau-nés nés entre 28 et 32SA	Administration de névirapine sirop 2mg/kg dans l'alimentation 2mg/kg x 3 doses entre J0 et J6 de vie (schéma choisi par le clinicien)	Mesure des concentrations plasmatiques de névirapine obtenues et comparaisons aux taux « préventif » et « curatif » recommandés (0,1mg/L et 3mg/L, respectivement) Étude de la tolérance	Dans 15 échantillons, prélevés 8,75 à 89 heures après la prise, les concentrations variaient de 0,65 à 16,68 mg/L. Trois doses de névirapine de 2 mg/kg aux jours 0, 2 et 6 de la vie ont atteint des concentrations de névirapine supérieures à l'objectif de névirapine proposé pour la prophylaxie du VIH pendant au moins 11 jours.	Niveau de preuve intermédiaire Essai de phase II, petit nombre de patients
Lau E et al, 2017 [220]	Étude de cohorte prospective et rétrospective	Nouveau-nés de mères VVIH inclus de manière prospective ou rétrospective	Administration de névirapine sirop à la posologie de 150mg/m2/j pendant 14 jours	Mesure des concentrations plasmatiques à S1, S2 et S4 Comparaison aux taux attendus « curatifs »	- Taux de NVP médians = 8,2 mg/L (1,6-25,1 mg/L) à S1, 3,5 mg/L (1,6-6,8 mg/L) à S2 et 4,3 mg/L (0,1-19,9 mg/L) à S4. - % de taux de NVP thérapeutiques = 42 % à S1, 61 % à S2 et 73 % à S4.	Niveau de preuve intermédiaire

	→ 33 inclus dont 23 de manière prospective	puis 2 fois/jour pendant 14 jours		<p>- La clairance orale apparente médiane (CL/F) est passée de 0,05 L.kg.h (0,01-0,50 L.kg.h) à S2 à 0,18 L.kg.h (0,01-0,78 L.kg.h) à S4</p> <p>-Augmentation de l'exposition aux médicaments corrélée avec un GA plus jeune ($r = 0,459$, $P = 0,032$) et PN plus faible ($r = 0,542$, $P = 0,009$).</p> <p>-Les EI les plus fréquents étaient l'hyperlactatémie asymptomatique transitoire (26 %), l'anémie (24,7 %) et la neutropénie (22,1 %).</p> <p>→ Pas de surveillance obligatoire</p> <p>→ Posologie plus faible à recommander chez les <34SA</p>
	AG médian : 38 SA (32-41) Poids de naissance médian : 2,9 kg (1,5-4,2 kg)			

Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023, Etats-Unis[184]	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection	Oui	Prise en charge du VIH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	Oui	Oui	R : oui V : oui
World Health Organization, 2021[186]	Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring	Oui	Mise à jour de la prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH	Oui	Oui	R : oui V : oui

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p>Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV, 2023, Etats-Unis[184]</p>	<p>Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection</p>	<p>Les tests virologiques qui détectent directement le VIH (PCR ARN-VIH ou ADN-VIH) doivent être utilisés pour diagnostiquer le VIH chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 18 mois exposés au VIH pendant la période périnatale et postnatale ; Les tests d'anticorps anti-VIH et d'antigène/anticorps anti-VIH ne doivent pas être utilisés (AII).</p> <p>Il est recommandé d'utiliser un test qui détecte les virus de sous-type non B du VIH ou les infections du groupe O (par exemple, un test ARNVIH ou ADN/ARN total à double cible) chez les nourrissons et les enfants nés de mères atteintes d'infections connues ou suspectées par le virus de sous-type non B ou le groupe O (AII).</p> <p>Il est recommandé de faire des PCR pour tous les nourrissons exposés périnatalement au VIH aux âges suivants : o 14 à 21 jours (AII) o 1 à 2 mois (AII) o 4 à 6 mois (AII)</p> <p>Pour les nourrissons à haut risque d'infection périnatale par le VIH, des tests de diagnostic virologique supplémentaires sont recommandés à la naissance (AII) et 2 à 6 semaines après l'arrêt des médicaments ARV (BII).</p> <p>Un test de diagnostic virologique doit être effectué tous les 3 mois pendant l'allaitement (BII) ;</p> <p>Un test virologique positif doit être confirmé dès que possible par un test virologique de tourbe (AII).</p> <p>Des tests supplémentaires de dépistage du VIH (par exemple, ARNVIH ou ADN du VIH, anticorps VIH, antigène/anticorps VIH) ne sont pas nécessaires en routine pour les nourrissons non allaités qui répondent aux critères d'exclusion définitive du VIH et qui n'ont eu aucune exposition connue ou suspectée au VIH après la naissance.</p> <p>Les nourrissons susceptibles d'être exposés au VIH après la naissance (par exemple, en raison d'un diagnostic maternel du VIH pendant l'allaitement, l'alimentation prémâchée, les abus sexuels, les produits sanguins contaminés, l'exposition percutanée) qui sont âgés de moins de 18 mois doivent subir des tests supplémentaires à l'aide de tests NAT d'ARN/ADN du VIH pour établir leur statut sérologique. Les nourrissons âgés de ≥ 18 mois qui ont ces expositions potentielles doivent subir un test de dépistage des antigènes/anticorps du VIH.</p>
<p>World Health Organization, 2021[186]</p>	<p>Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring</p>	<p>La PCR doit être utilisée pour diagnostiquer le VIH chez les nourrissons et les enfants de moins de 18 mois. (Recommandation forte)</p>

Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
World Health Organization, 2021[186]	Updated recommandations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring	Oui	Mise à jour de la prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH	Oui	Oui	R : oui V : oui

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
World Health Organization, 2021[186]	Updated recommandations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring	Une prophylaxie par cotrimoxazole est recommandée chez les enfants à haut risque d'infection jusqu'au diagnostic de non-contamination

Revue systématique de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Wedderburn, C. J. et al 2023 [238]	Revue systématique et méta-analyse	Intérêt d'une prophylaxie de la pneumocystose chez les nouveau-nés	1297 études dont 7 essais randomisés	Morbi-mortalité	Aucun bénéfice de la prophylaxie en termes de morbi mortalité. Augmentation du risque de colonisation à bactéries multirésistantes

Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
D'Souza, A. W. et al. 2019 Afrique du Sud [239]	Essai randomisé Analyse des données de séquençage du métagénome entier d'échantillons de selles et génération de profils de diversité α et β et de gènes de résistance pour chaque échantillon.	163 échantillons de selles collectés longitudinalement chez 63 enfants HEU randomisés pour recevoir (n = 34 ; CTX-T) ou ne pas recevoir (n = 29 ; CTX-N) un traitement prophylactique par cotrimoxazole.	Traitement ou non par Co-trimoxazole	Comparaison des signatures microbiologiques des selles entre les nourrissons CTX-T et CTX-N.	Diminution de la diversité β du microbiome intestinal et augmentation de la diversité α (P = .0045) et de la prévalence des gènes de résistance (P = .00719) aux antibiotiques chez les HEU.	Niveau de preuve élevé
Powis, K. M. et al. 2017 Botswana[240]	Essai randomisé Des nourrissons non infectés exposés au VIH participant à l'étude Mpepu au Botswana ont été randomisés pour recevoir un CTX prophylactique ou un placebo entre le 14 ^e et le 34 ^e jour de leur vie, et ce jusqu'à l'âge de 15 mois.	381 échantillons de selles provenant de 220 nourrissons ont été cultivés : 118 au moment de la randomisation, 151 à trois mois et 112 à six mois.	Traitement ou non par Co-trimoxazole	Comparaison de la prévalence de la résistance des E. coli et Klebsiella spp dans les selles en fonction du bras de randomisation (CTX/placebo).	E. coli a été isolé dans 206 échantillons et Klebsiella spp. dans 138 échantillons. La résistance au CTX était fréquente chez E. coli et Klebsiella spp. lors de la visite de randomisation (52,2 % et 37,7 % respectivement) et ne différait pas selon le bras d'étude. Les isolats d'E. Coli provenant de patients ayant reçu du CTX après trois et six mois présentaient une résistance au CTX de 94,9 % et 84,2 %, contre 51,4 % et 57,5 % pour les isolats provenant de patients ayant reçu un placebo (p=0,01). Les isolats de Klebsiella spp. provenant de receveurs de CTX présentaient 79,0 % et 68,8 % de résistance au CTX après trois et six mois, contre 19,1 % et 14,3 % pour les isolats provenant de receveurs de placebo (p<0,01). Conclusions :	Niveau de preuve élevé

	Prélèvements d'échantillons de selles à trois mois et à six mois. Antibiogramme réalisé si E. coli ou Klebsiella spp. retrouvés.				Les nourrissons exposés au VIH et randomisés pour recevoir une prophylaxie au CTX présentaient davantage de bactéries gastro-intestinales commensales résistantes au CTX que les nourrissons ayant reçu un placebo.	
Manzanares, Á. et al 2023 Es-pagne[241]	Étude rétrospective dans 5 hôpitaux de Madrid	Inclusion des nourrissons de moins de 90 jours ayant une infection à streptocoque du groupe B (SGB) de janvier 2008 à décembre 2017	Nourrissons exposés vs. non exposés au VIH (HEU et HU)	Comparaison de l'incidence des infections à SGB chez les nourrissons exposés vs. non exposés au VIH (HEU et HUU)	Différence significative : - Risque sept fois plus élevé d'infection à SGB chez HEU - Risque 29 fois plus élevé de méningite à SGB chez HEU. - Infection précoce dix fois plus fréquente chez les enfants HEU	Faible niveau de preuve
Labuda, S. M. et al. 2019 USA [242]	Étude de cohorte prospective (SMARTT)	Nourrissons HEU : nourrissons de la cohorte SMARTT nés entre 2006 et 2017 → 2404 inclus Nourrissons HUU : données Medicaid limitées aux États participants à la SMARTT → 3605864 inclus	Nourrissons exposés vs. non exposés au VIH (HEU et HU)	Comparaison des taux de 1ère hospitalisation, d'hospitalisations, de 1ère hospitalisation liée à une infection et de mortalité chez les nourrissons exposés vs. non exposés au VIH (HEU et HUU)	- Taux de 1ère hospitalisation, d'hospitalisations, et de 1ère hospitalisation liée à une infection 2 fois plus élevés chez les enfants HEU - Pas de différence significative en termes de mortalité. -Les facteurs maternels liés à la maladie à VIH n'étaient pas associés au risque d'infection ou d'hospitalisation de l'enfant.	Niveau de preuve intermédiaire
Anderson, K. et al.2021[408] Afrique du Sud	Étude de cohorte prospective	Cohorte sud-africaine de nourrissons nés entre février 2017 et janvier 2019 → HEU : 455 → HUU : 458	Nourrissons exposés vs. non exposés au VIH (HEU et HU)	Comparaison des hospitalisations entre 29j et 12 mois de vie chez les nourrissons exposés vs. non exposés au VIH (HEU et HUU)	-Les nourrissons HEU vs. HUU ont été plus souvent hospitalisés toutes causes confondues et pour des causes infectieuses (13% vs. 7%, p=0.004 et 10% vs. 6%, p=0.014 respectivement). -Les causes infectieuses étaient à l'origine de la plupart des hospitalisations (77 %).	Niveau de preuve intermédiaire

-Plus de nourrissons HEU ont été hospitalisés pour des infections sévères ou très sévères que ceux HUU (9% vs. 6%, p=0.031).

- La mortalité (<1%) ne différait pas entre les groupes.

10.3. Allaitement

Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Canadian Pediatric & Perinatal HIV/AIDS Research Group 2023, [409] Canada.	Canadian Pediatric & Perinatal HIV/AIDS Research Group consensus recommendations for infant feeding in the HIV context.	non	Allaitement	non	oui	R : oui V : non
DHHS, 2023, USA[1]	Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.	oui	allaitement	oui	Oui	R : oui V : oui
ASHM, 2021, Australia [410]	ASHM Guidance for Healthcare Providers regarding Infant Feeding Options for People Living with HIV	?	Allaitement	non	oui	R : ND V : ND
EACS, 2023, Europe[288]	Treatment of Pregnant Women Living with HIV or Women Considering Pregnancy	oui	Traitement des femmes enceintes séropositive pour le VIH	non	Oui	R : oui V : oui

BHIVA, Angleterre[168]	BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)	non	allaitement	oui	Oui	R : oui V : oui
CFSSS, 2018, Suisse [187]	Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant	oui	Prévention de la transmission maternofoe-tale, Allai-tement	non	oui	R : oui V : non
OMS, 2016, Monde [411]	Updates on HIV and infant feeding	non	Traitement ARV pendant la grossesse	non	oui	

Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
Canadian Pediatric & Perinatal HIV/AIDS Research Group 2023, [409] Canada.	Canadian Pediatric & Perinatal HIV/AIDS Research Group consensus recommendations for infant feeding in the HIV context.	<p>L'alimentation artificielle reste la méthode privilégiée d'alimentation du nourrisson, car elle élimine tout risque résiduel de transmission verticale postnatale.</p> <p>Une approche globale du conseil aux PVVIH est décrite pour aider les professionnels à conseiller efficacement les PVVIH sur la base des preuves actuelles afin de garantir que les PVVIH soient pleinement informés dans leur prise de décision.</p> <p>Pour les femmes répondant aux critères d'allaitement et choisissant d'allaiter, une surveillance et un suivi virologiques maternels fréquents sont requis tant pour la mère que pour l'enfant. La prophylaxie et la surveillance antirétrovirales sont recommandées pour les nourrissons allaités.</p>
DHHS, 2023, USA[1]	Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.	<ul style="list-style-type: none"> • Atteindre et maintenir la suppression virale grâce à la thérapie antirétrovirale (TAR) pendant la grossesse et après l'accouchement diminue le risque de transmission par l'allaitement maternel à moins de 1 %, mais pas à zéro (AI). • Une alimentation de remplacement avec du lait maternisé ou du lait maternel pasteurisé en réserve est recommandée pour éliminer le risque de transmission du VIH par l'allaitement maternel lorsque les personnes séropositives ne sont pas sous TAR et/ou n'ont pas de charge virale supprimée pendant la grossesse (au minimum pendant toute la durée du troisième trimestre), ainsi qu'à l'accouchement (AI). • Les personnes séropositives qui suivent un TAR avec une charge virale indétectable soutenue et qui choisissent d'allaiter devraient être soutenues dans cette décision (AIII).

<p>ASHM, 2021, Australia [410]</p>	<p>Treatment of Pregnant Women Living with HIV or Women Considering Pregnancy</p>	<p>Nous déconseillons l'allaitement,</p> <p>Dans les situations où une femme choisit d'allaiter, nous recommandons la participation d'une équipe interdisciplinaire comprenant un spécialiste du VIH adulte, un pédiatre et un obstétricien/gynécologue.</p> <p>Nous recommandons un suivi mensuel pendant toute la période d'allaitement avec une surveillance clinique et virologique accrue de la mère et du nourrisson. La mesure des dosages de médicaments dans le lait pourrait être effectuée pour éclairer la pratique clinique</p> <p>Une CV-VIH maternelle > 50 copies/mL devrait entraîner l'arrêt de l'allaitement, l'administration de cabergoline et le soutien d'une équipe interdisciplinaire et d'un spécialiste en soins infirmiers.</p> <p>Une consultation immédiate par l'équipe interdisciplinaire doit être assurée en cas de signes et symptômes de mammite, d'infections buccales ou intestinales du nourrisson.</p> <p>Il n'existe actuellement aucune preuve appuyant la recommandation de la PrEP pour les nourrissons allaités.</p>
<p>EACS, 2023, Europe[288]</p>	<p>ASHM Guidance for Healthcare Providers regarding Infant Feeding Options for People Living with HIV</p>	<p>Notre approche en tant que professionnels de santé doit être de prendre en compte les défis liés aux disparités en matière de santé et aux valeurs familiales, culturelles et économiques auxquelles tous les parents vivant avec le VIH doivent faire face. Notre défi est de trouver un équilibre entre défendre les intérêts du nourrisson et garantir que nous disposons des dernières données probantes, afin de ne pas entraver l'autonomie des parents vivant avec le VIH.</p>
<p>BHIVA, Angleterre[168]</p>	<p>BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update)</p>	<p>Au Royaume-Uni et dans d'autres pays à revenus élevés, le moyen le plus sûr de nourrir les nourrissons nés de femmes séropositives est d'utiliser du lait maternisé, car il existe un risque continu d'exposition au VIH après la naissance. Nous continuons donc de recommander aux femmes vivant avec le VIH de nourrir leur bébé avec du lait maternisé.</p> <p>Les femmes qui sont virologiquement supprimées sous TAR avec une bonne observance et qui choisissent d'allaiter doivent être soutenues pour le faire, mais doivent être informées du faible risque de transmission du VIH par l'allaitement dans cette situation et de la nécessité d'une surveillance clinique supplémentaire de la mère et du nourrisson.</p> <p>Lorsqu'une femme décide d'allaiter, elle et son nourrisson doivent être examinés mensuellement en clinique pour un test de charge virale ARN du VIH pendant et pendant 2 mois après l'arrêt de l'allaitement.</p> <p>Le TARc maternel (plutôt que la prophylaxie pré-exposition du nourrisson [PrEP]) est conseillé pour minimiser la transmission du VIH par l'allaitement et protéger la santé de la femme.</p>
<p>CFSSS, 2018, Suisse [187]</p>	<p>Recommendations of the Swiss Federal Commission for Sexual Health (FCSH) for Medical Care of HIV-</p>	<p>L'allaitement maternel ne devrait toujours pas être activement recommandé aux mères infectées par le VIH en Suisse jusqu'à ce que des données de sécurité plus solides soient disponibles. Un récent article de point de vue a compilé les priorités de recherche pour des questions encore sans réponse. Cependant, jusqu'à ce que ces données soient disponibles, le désir fort d'une femme séropositive d'allaiter son enfant doit être</p>

	Infected Women and their Offspring.	respecté et doit être soutenu dans le cas où les conditions du scénario optimal sont remplies et que la décision est le résultat d'une décision partagée. -faire entre le médecin et la mère ou le parent. En cas de scénario sous-optimal, il faut fortement décourager les mères infectées par le VIH d'allaiter.
OMS, 2016, Monde [411]	Updates on HIV and infant feeding	Les mères vivant avec le VIH doivent allaiter pendant au moins 12 mois et peuvent continuer à allaiter jusqu'à 24 mois ou plus (comme dans la population générale) tout en bénéficiant d'un soutien total pour l'observance du TAR

Allaitement et VIH, revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Hudgens et al. 2013 [208]	Méta analyse	Evaluation d'une prophylaxie post-natale par névirapine sur le taux de transmission du VIH chez des nouveau-nés de mères VVIH allaités, non infectés à la naissance	5 essais randomisés, 5396 couples mères/nouveaux-nés 4 types de prophylaxie : - NVP seule 6 semaines, 14 semaines ou 28 semaines - NVP + ZDV 14 semaines	Taux de transmission du VIH pendant l'allaitement Tolérance	Sur 28 semaines, névirapine réduit le taux d'infection par le VIH-1 de 71 % (IC à 95 %, 58 % à 80 % ; P < 0,001) et réduit le taux d'infection par le VIH ou de décès de 58 % (IC à 95 %, 45 % à 69 % ; P < 0,001). Très bonne tolérance de la NVP au long cours → Une prophylaxie prolongée par la NVP ou par NVP + ZDV réduit significativement le taux de transmission du VIH-1 pendant l'allaitement → Plus la durée de la prophylaxie est longue, plus le taux de transmission est faible.
---------------------------	--------------	---	---	--	--

Passage des antirétroviraux dans le lait maternel et exposition du nourrisson : synthèse de la littérature

Antirétroviral	Références	Nombre de sujets	Passage dans le lait Ratio lait/plasma maternel (médiane 95%CI)	Passage chez l'enfant allaité
----------------	------------	------------------	--	-------------------------------

Zidovudine	Waitt (JAC 2015)[412]	7 études	80% (76-85%)	Taux plasmatiques essentiellement indetectables chez l'enfant au delà de la période néonatale (3 études)
	Davis NL, JAIDS 2019[413]	N=188	100%	
Stavudine	Waitt (JAC 2015)[412]	N=72	121% (107 – 136%)	concentrations proches de la limite inférieure de la normale, valeur médiane =0
Abacavir	Waitt (JAC 2015)[412]	N=15	85%	
	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	N=11	103% (78–166%)	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.01 (0.01–0.02)
Lamivudine	Waitt (JAC 2015)[412]	N=289	93% (89-98%)	concentrations chez l'enfant 2% à 6% de la mère. « Dose » reçue par un enfant de 3kg allaité, 8.4% (95% CI 1.9–15.0) en pourcentage de la dose thérapeutique recommandée pédiatrique
	Palombi JAC 2016 [415]	à 1 mois, n=33 à 12 mois, n=47	329% (177 –461) 235% (90 – 356%)	Concentration ng/ml : 2.5 (2.5–7.6) 0 (0–2.5)
	Davis NL, JAIDS 2019 [413]	N=258	224%	
	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	N=11	374% (277–473%)	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.20 (0.12–0.24)
Emtricitabine	Mugwanya KK, (2016) PLoS Med [416]	N=50	Ratio au pic = 63% (31-143%) Ratio en résiduelle = 210% (167–281%)	0.5% dose thérapeutique ou prophylactique
	Benaboud TEmAA AAC 2011 [417]	N=16		2% de la dose thérapeutique chez l'enfant
	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	N=29	392% (234–555%)	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.12 (0.07–0.17)
Tenofovir				
TDF	Mugwanya KK, (2016) PLoS Med [416]	N=50	Ratio en pic = 3% (1-5%) Ratio en résiduelle = 7% (5-8%)	inquantifiable dans 46/49 (94%). Prise quotidienne chez un enfant allaité = 0.47 µg/kg (IQR 0.35 to 0.71)

				<0.01% dose thérapeutique ou prophylactique
TDF	Benaboud TEmAA AAC 2011 [417]	N=16	ND	0.03% de la dose thérapeutique chez l'enfant
	Palombi JAC 2016 [415]	à 1 mois, n=33 à 12 mois, n=47	7% (6-8%) 8% (5-11%)	Concentration ng/ml : 24 (0–51.6) 0 (0–29.9)
	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	N=24	8% (6-10%)	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.001 (0.001–0.002)
TAF	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	N=5	4.09 (3.38–4.92)	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.007 (0.006–0.008)
Nevirapine	Palombi 2012 [418]	N=181	0.59 (0.44-0.82)	Ratio sérum enfant/mère=0.18 (0.14-0.24) Exposition de l'enfant allaité à 14 et 24 semaines de vie : concentration plasmatique de l'ordre de 15-20% de la concentration dans le lait maternel
	Waitt (JAC 2015)[412]	10 études	0.73 (95% CI 0.71 – 0.76)	« Dose » reçue par un enfant de 3kg allaité, 12.5% (95% CI 2.6–22.3) en pourcentage de la dose thérapeutique recommandée pédiatrique
	Davis NL, JAIDS 2019 [413]	N=21	Médiane = 0.52	
	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	N=5	0.70 (0.68–0.75)	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.41 (0.29–0.42)
Efavirenz	Olagunju et al. JAC 2014 [419]		0.78 (0.57–1.26)	
	Schneider JAIDS 2008 [420]	N=13	24%	« Dose » reçue par un enfant de 3kg allaité, 1.1% (95% CI 0–3.6) en pourcentage de la dose thérapeutique recommandée pédiatrique
	Gandhi JAIDS 2013 [421]	N=56	ND	Dans le sérum de l'enfant à 0-8-12 semaines, 14.9% (12.1-17.7%) des concentrations maternelles
	Palombi JAC 2016 [415]	à 1 mois, n=33 à 12 mois, n=47	76% (50 – 110%) 86% (54 – 113%)	Concentration ng/ml : 86.4 (0–329.1)

				0 (0–268.7)
	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	N= 3	86% (70–111%)	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.41 (0.32–0.48)
Rilpivirine	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	N=2	108% (110–110%)	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.02 (0.02–0.02)
Etravirine	Waitt (JAC 2015)[412]	N=79	Passe de 109% à 327% entre J5 et J14 post- partum	ND
Darunavir	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	N=4	12% (10–14%)	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.05 (0.04–0.05)
Atazanavir	Waitt (JAC 2015)[412]	N=6	14%	
Nelfinavir	Waitt (JAC 2015)[412]	N=80	8%	
Lopinavir	Davis NL, JAIDS 2019	N=165	7%	
	Waitt (JAC 2015)[412]	N=118	17%	
Ritonavir	Gandhi JAIDS 2013 [421]	N=51	ND	pas de passage chez l'enfant par l'allaitement à 0-8-12 semaines
	Dickinson CID 2021 [422]	n = 27 couples mère enfant	au pic = 3% (3–4%) en résiduelle = 3% (2–4%)	pour 150 mL/kg/j de lait ingéré Ratio ingestion par jour lait/mère = 0.27% (range, 0.13%–0.71%) Correspond à une ingestion de 2.2 µg/kg/j (1.2–3.8)
Dolutegravir	Waitt PlosMed 2019 [107]	N=29	3%	Taux plasmatique 3–8% du taux maternel
	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	N=6	4% (3–5%)	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.02 (0.01–0.02)
Raltegravir				
	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	(400 mg twice daily) n=3	96% 39%	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.25 (0.15–0.32) 0.02 (0.01–0.08)

		1200 daily) n=14	mg once		
	Feiterna-Sperling, AIDS 2020 [423]	N=1		46%	RAL non détectable dans le plasma de l'enfant A l'âge de 4 mois l'enfant ingère 0.099 mg/kg/j, soit 0.8% de la dose thérapeutique (rem : transfert ok dans le lait mais peu d'exposition du bébé)
Bictegravir	Aebi-Popp K, JAC. 2022 [414]	N=3		1%	Dose ingérée en mg/kg/j : 0.01 (0.01–0.01)
Maraviroc	Feiterna-Sperling, AIDS 2020 [424]	N=1		61%	ND

11. Recherche bibliographique concernant les antirétroviraux

11.1. Pour la partie grossesse

- Le rapport Morlat 2017 a servi de base pour toutes les références jusqu'en 2017 inclus et la recherche bibliographique a porté sur les références du 1 janvier 2018 au 31 décembre 2022.
- 866 références identifiées par la recherche bibliographique dans les bases de données PubMed, Cochrane et autres sources
- 461 abstracts exclus d'emblée
- 405 références lues pour chercher les résultats pertinents dans le cadre des questions d'évaluation identifiées
- 189 références exclues : populations non représentatives, interventions non adaptées au contexte français, critères d'évaluation non pertinents, qualité méthodologique jugée trop faible
- 216 références incluses et analysées
- 12 références rajoutées du 1 janvier au 31 décembre 2023

11.2. Pour la partie nouveau-né

- Le rapport Morlat 2017 a servi de base pour toutes les références jusqu'en 2017 inclus et la recherche bibliographique a porté sur les références du 1 janvier 2017 au 31 décembre 2022.
- 1056 références ont été identifiées par la recherche bibliographique dans les bases de données PubMed, Cochrane et autres sources
- 974 références ont été exclues : populations non représentatives, interventions non adaptées au contexte français, critères d'évaluation non pertinents, qualité méthodologique jugée trop faible
- 77 références ont été incluses et analysées (dont 5 en commun avec la section grossesse)
- 5 références rajoutées du 1 janvier au 31 décembre 2023`

Au total, 305 références concernant les antirétroviraux depuis le précédent rapport.

12. Auditions d'experts extérieurs par le groupe de travail

12.1. Virologie : TME, allaitement

Audition du Pr Philippe van de Perre, virologue, CHU de Montpellier, le 21 avril 2022.

Remarque préliminaire : Très peu de données récentes sur la PTME et un seul essai d'envergure en cours (PROMISE-EPI), résultant clairement de l'impression fautive mais largement diffusée dans la communauté scientifique que la question de la PTME et de la transmission du VIH par l'allaitement est en grande partie résolue.

Q1 Y a-t-il des données documentant des contaminations d'enfants allaités dont les mères avaient des CV constamment indétectables dans leur suivi (avant, pendant et après la grossesse y compris tout l'allaitement) ?

Pas à ma connaissance de données publiées sur des mères ayant une CV constamment indétectable. A fortiori ayant transmis le VIH à leur enfant.

MAIS

- Etude de Landon Myer en Afrique du Sud : 523 femmes sous TAR initié pendant la grossesse et initialement en suppression virale, charge virale mesurée sur 7 échantillons de plasma entre J1 et M12 post partum. 31% d'entre elles ont au moins une mesure de CV > 1000 c/ml avant un an.
- Essai en cours PROMISE-EPI (Zambie et Burkina Faso), portant sur > 1300 femmes ayant initié le TAR avant ou pendant la grossesse, testées 3 X avant un an post partum. 25% d'entre elles ont une charge virale > 1000 c/ml avant un an (données non publiées).
- De plus, aucune étude à ma connaissance ne fait le lien entre CV dans le lait, dans le sang et le risque de transmission. Une étude est en cours (étude ancillaire de l'essai PROMISE-EPI) en Zambie. Il existe en moyenne un log de différence entre CV dans le plasma et dans le lait. Quand des données sang/lait sont disponibles, il existe de fréquentes dissociations entre CV dans le sang et dans le lait (le plus souvent détectable dans le sang mais pas dans le lait, mais l'inverse existe).
- Forte association entre l'exposition cumulée à l'ARN viral dans le lait et le risque de transmission postnatale. Il en est de même pour l'ADN viral (virus associé aux cellules).
- Deux études de méta-analyse estiment le risque de transmission postnatale chez des enfants dont la mère est sous TAR depuis la grossesse, à 0.2% par mois d'allaitement (2.4% à un an), 0.16% par mois si le traitement maternel a été initié avant la grossesse.
- Deux cas décrits de transmission postnatale chez des enfants dont la mère avait une CV indétectable dans le lait au plus près du moment présumé de l'infection.
- Un cas documenté de transmission postnatale chez un enfant dont la mère avait une CV < 37 copies/ml à la fois dans le plasma et dans le lait, au plus près du moment présumé de la transmission

- Plusieurs études récentes prétendent valider le modèle U=U à la transmission postnatale par l'allaitement. Aucun n'a la puissance nécessaire, ni les investigations virologiques adéquates (virus associé ou non aux cellules) pour permettre de conclure
- [Myer L](#), Clin Infect Dis 2017; 64: 422-427.
- Menecier A, Contemp Clin Trials 2021; 105: 106402.
- Neveu D, Clin Infect Dis 2011; 52: 819–25.
- Ndirangu J, PLoS One 2012; 7:e51493.
- Bispo S, J Int AIDS Soc 2017; 20: 21251.
- Rollins N, Sex Transm Infect 2012; 88: i44–51.
- Shapiro RL, N Engl J Med 2010; 362: 2282–94.
- Davis NL, JAIDS 2016; 73: 572–80.
- Giuliano M, PLoS One 2013; 8: e68950.
- Prestileo, T; Infect. Dis. Rep. 2022, 14, 220–227.
- Waitt C, Lancet HIV 2018; pii: S2352-3018(18)30098-5.

Q2 Rôle du virus libre, rôle des virus intracellulaires ?

Les deux formes virales sont impliquées dans la transmission par l'allaitement maternel, même s'il est actuellement impossible de quantifier précisément la part que prennent ces deux mécanismes dans la transmission. Ceci a pu être objectivé en comparant les quasiespèces virales présentes dans le lait sous forme libre (ARN) ou associée aux cellules (ADN) avec le virus transmis à l'enfant. Il semble qu'une transmission par l'allaitement via des cellules infectées soit plus fréquente en début d'allaitement, au moment où le contenu cellulaire du lait maternel est maximal. A ma connaissance, aucune étude publiée sur la CV associée aux cellules dans le lait qui fasse appel aux nouvelles techniques de mesure du réservoir VIH par PCR digitale (IPDA). Une telle étude est en cours dans mon laboratoire.

Kouliniska IN. JAIDS 2006; 41: 93–99.

Danaviah S, PLoS One 2015; 10: e0120389.

Van de Perre P, Pediatr Allergy & Immunol 2021; 32: 835-842.

Bruner KM. Nature 2019; 566: 120-125.

Q3 Y–a-t-il un sur-risque à l'allaitement « mixte »/non exclusif dans le contexte d'hygiène des pays du Nord ?

Il a été démontré chez l'animal que l'introduction d'un aliment de sevrage (liquide ou solide) induit transitoirement une inflammation locale, digestive chez le nourrisson. Cette inflammation pourrait expliquer en partie l'augmentation du risque de transmission du VIH au moment du sevrage et pendant l'allaitement mixte. Je n'ai cependant connaissance d'aucune étude évaluant ce risque dans les conditions d'hygiène des pays du Nord. Mon impression (non basée sur des preuves) est que la suppression virale et l'amélioration de la réponse immune induites par le TAR « écrasent » l'effet potentiellement délétère de l'introduction précoce d'un aliment de sevrage et de l'allaitement mixte. Par contre, en dehors du contexte du VIH, le risque de morbi-mortalité en cas d'introduction précoce d'un aliment de sevrage semble avéré, y compris (quoique de manière moindre) dans les pays du Nord.

- NEOVITA Study Group. Timing of initiation, patterns of breastfeeding, and infant survival: prospective analysis of pooled data from three randomised trials. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e266-275.

Q4 Est-ce qu'une mise au sein brève (en présence de membres de la communauté non informés) peut être à risque ? si lactation ? si pas de lactation ? est-ce assimilable à un allaitement mixte ?

Aucune donnée disponible dans la littérature pour conclure sur ce sujet. Il s'agit d'inclure dans cette discussion la notion de microchimérisme induit par l'allaitement et la précocité (premières semaines de l'allaitement, avant le « gut closure ») du transfert de cellules de la mère au nourrisson ou lors d'inflammation mammaire.

- Molès JP. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 133-143.

Q5 L'allaitement prolongé comporte-t-il plus de risques ?

Il ne fait aucun doute que la durée de l'allaitement soit associée au risque de transmission.

Par exemple, dans l'essai PROMISE-PEP/ANRS12174, le risque de transmission était équivalent dans la période de 0 à 6 mois (0.7%) et dans la période de 6 à 12 mois (0.7%).

De plus, dans les suites de ce même essai, les enfants non infectés à 12 mois ont été testés pour le VIH à l'âge de 5-6 ans (4 à 5 ans après la fin de l'essai). Deux pourcents d'entre eux étaient infectés par le VIH, tous ayant été allaités au-delà de 12 mois. Ceci indique que des cas de transmission tardive sont possibles, en particulier si l'allaitement est prolongé au-delà de la période couverte par une intervention de prévention.

- Nagot N, *Lancet* 2016; 387: 566-73.
- Molès JP, *Lancet Glob Health* 2019; 7: e1603-e1604.

Q6 Y a-t-il des périodes plus à risque? par exemple la diversification?

Ces questions ont en partie été couvertes par les réponses à la Q5 ?

Le risque de transmission le plus élevé est associé à l'infection primaire maternelle, si l'infection est acquise pendant l'allaitement (risque estimé à 30% dans le trimestre qui suit l'acquisition chez la mère). Il semble aussi que la re-lactation (reprise de l'allaitement après interruption prolongée) soit associée à une augmentation importante de la charge virale VIH dans le lait et à un risque probablement augmenté de transmission.

Il n'a jamais été démontré de période d'allaitement particulièrement à risque de transmission du VIH. Le VIH peut être transmis à tous moments pendant l'allaitement, y compris pendant les phases tardives de celui-ci.

- Van de Perre P, *New Engl J Med* 1991; 325: 593-8.
- Kuhn L, *Sci Transl Med* 2013; 5: 181ra51.

Q7 Faut-il promouvoir un sevrage rapide en cas de diversification ?

Le sevrage rapide (défini comme une cessation complète de l'allaitement en moins d'un mois) a été préconisé chez les femmes infectées par le VIH, en 2006 par l'OMS afin de réduire le risque de transmission du VIH (en raccourcissant la durée d'allaitement mixte). Ces recommandations ont été abandonnées à la suite d'événements graves associés à ce sevrage précoce (diarrhées infectieuses chez l'enfant, abcès mammaires, mastites chez la mère avec augmentation probable du risque de transmission du VIH à l'enfant)

- Van de Perre P, Brit Med J 2013, 346: f3763
- Fawzy A, J Infect Dis 2011; 203: 1222-30.

Q8 Que sait-on des facteurs de risque de transmission VIH pendant l'allaitement d'une mère sous ARV ? (mastite, lésions, candidose, crevasses, etc.) ? Comment les prendre en compte chez les femmes qui allaitent ?

L'inflammation mammaire (engorgement, mastite, abcès mammaire) est certainement un facteur qui facilite la transmission du VIH par l'allaitement. Bien que ce ne soit pas, à ma connaissance, prouvé de manière formelle, il est vraisemblable qu'un TAR maternel suppressif « écrase » ce risque accru de transmission.

Q9 Le lait maternel d'une mère séropositive ayant un état nutritionnel correct est-il comparable au lait d'une femme non séropositive sur un plan nutritionnel ? Sur un plan immunitaire ? Sur un plan immunitaire (avec ou sans déficit immunitaire) ?

Je ne pense pas que cette question ait fait l'objet d'études publiées. Il a cependant été montré que la composition en oligosaccharides du lait maternel de femmes infectées par le VIH peut induire de subtiles variations dans le microbiote intestinal de leurs nourrissons. Pour le reste, il est aujourd'hui bien établi que la composition du lait maternel évolue considérablement au cours de la lactation (en parallèle aux besoins de l'enfant) mais qu'elle est aussi à un moment donné de la lactation d'une extraordinaire constance d'une femme à une autre. Ce ne sont que dans des cas extrêmes de dénutrition maternelle que la composition du lait peut être détériorée.

- Bender JM, Transl Med 2016; 8: 349ra100.
- Anon. Nutr Rev 1975; 33: 42-3.

Q10 Toxicité chez les enfants par exposition dans le lait : passage des arv dans le lait et les indicateurs de santé clinique et biologique qui ont été mesurés chez les enfants exposés à des ARV prolongés via lait maternel +/- prophylaxie propre de l'enfant

Le passage dans le lait des molécules antirétrovirales administrées aux femmes est variable en fonction des classes d'ARV, particulièrement lié à leur liaison aux protéines. Certains antirétroviraux, comme les inhibiteurs de protéase ne se retrouvent qu'en quantités minimales dans le lait maternel, alors que d'autres, comme la lamivudine, s'y accumulent. Les quantités d'ARV ingérées pendant l'allaitement demeurent minimales et il a été démontré que le taux plasmatique de l'ensemble des molécules testées chez l'enfant était dans tous les cas inférieur à 5% du taux thérapeutique. Il n'a jamais été reporté de toxicité chez l'enfant qui soit secondaire à l'ingestion de lait maternel d'une femme sous

traitement antirétroviral. Par contre, chez l'enfant allaité par une femme sous traitement antirétroviral, en cas d'acquisition du VIH par l'allaitement, il existe un risque très élevé de sélections de mutants résistant aux antirétroviraux maternels, les quantités d'ARV dans le lait étant insuffisantes pour bloquer la réplication virale mais suffisantes pour générer une pression de sélection.

- Waitt CJ, J Antimicrob Chemother 2015; 70: 1928–41.
- Van de Perre P, Brit Med J 2017; 356:j1053. doi: 10.1136/bmj.j1053.
- Shapiro RL, Antivir Ther 2013; 356:585-90.
- Fogel J, Clin Infect Dis 2011, 52:1069-1076.
- Lidstrom J, In: 17th CROI. San Fransisco; 2010.
- Zeh C, PLoS Medicine 2011, 8:e1000430.

Q 11 Bénéfices immunologiques du lait d'une PVVIH ou (CD) ?

Présence d'une réponse humorale de type IgA sécrétoire et IgM ainsi que d'une réponse cytotoxique dirigée contre le VIH potentiellement protectrices dans le lait de mères infectées par le VIH.

- Van de Perre P, Lancet 1993; 341: 914-8.
- Sabbaj S, J Virol. 2002; 76: 7365-73.

Q 12 Retour d'expérience sur la recommandation et expérience en Suisse ?

A traiter par les experts suisses.

Q 13 Quelle est la part de l'allaitement dans le microchimérisme mère-enfant ? Quelles sont les cellules capables de migrer? Ces cellules peuvent participer à la transmission virale mère-enfant ?

Le microchimérisme materno-infantile résulte de deux mécanismes principaux : le transfert transplacentaire de cellules maternelle vers le fœtus et le transfert de cellules maternelles présentes dans le lait maternel vers le nourrisson pendant l'allaitement.

Ce deuxième mécanisme est de découverte récente. Il a bien été objectivé dans divers modèles animaux et nous disposons même d'un modèle murin permettant de distinguer les cellules microchimériques issues d'un transfert transplacentaire de celles issues de l'allaitement). Son existence chez l'homme, extrêmement probable, n'a cependant pas encore été démontré. Chez l'enfant, les cellules microchimériques d'origine maternelle peuvent jouer plusieurs rôles, tantôt bénéfiques (tolérer des antigènes maternels, réparer des tissus lésés, mûrir la réponse immunitaire muqueuse, ...), tantôt délétères (induire la prolifération, faciliter l'autoimmunité, ...)

Les cellules impliquées dans le microchimérisme induit par l'allaitement sont essentiellement des cellules souches et des cellules progénitrices. Parmi ces dernières, certaines expriment CD4 à leur surface et sont donc des candidates sérieuses à la transmission du VIH et à l'établissement d'un réservoir chez le nourrisson.

Q 14 Y a-t-il des réservoirs VIH spécifiques dans le lait

Le lait maternel contient une diversité importante des cellules, certaines n'ayant que très partiellement été explorées, telles que les MAIT cells, les ILC, les cellules TCR $\gamma\delta^+$, les cellules souches

(représentant 1 à 6% des cellules du lait !). Les cellules immunitaires du lait possèdent des caractéristiques qui les distinguent clairement des cellules du sang : elles sont plus souvent activées, mémoires et présentent plus souvent à leur surface des marqueurs de domiciliation muqueuse.

Les cellules du lait pouvant servir de réservoirs au VIH ne sont pas encore complètement inventoriées. Il est certain que les lymphocytes T CD4+, activés ou quiescents, jouent un rôle majeur, de même que les macrophages. Mais il est probable que d'autres types cellulaires puissent être impliqués, cellules progénitrices, cellules souche, ILC, voire cellules épithéliales.

- Bedin AS, *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30 (4): 479-87.
- Valverde-Villegas JM, *J Hum Lact* 2020; 36: 303-309.
- Van de Perre P, *Sci Transl Med* 2012; 4: 143sr3.
- Valéa D, *Retrovirology* 2011; 13: 34.
- Petitjean G, *J Clinical Virol* 2007; 39:1-8.

Q 15 PreP chez le nouveau-né ? Faut-il rajouter une PreP systématiquement en cas d'allaitement chez une femme traitée au long cours par ARV en succès thérapeutique ?

L'innocuité et l'efficacité préventive de la prophylaxie antirétrovirale administrée au nourrisson a été démontrée par plusieurs essais cliniques. Dans l'essai ANRS12174/PROMISE-PEP, une prophylaxie quotidienne par lamivudine vs. lopinavir/ritonavir a été administrée depuis la naissance jusqu'à la cessation de l'allaitement maternel (maximum un an), chez des nourrissons exposés au VIH dont les mères n'étaient pas éligibles au traitement antirétroviral (quand l'essai a été initié, la recommandation était de ne traiter que les femmes ayant moins de 350 Lymphocytes T CD4+/microl). Le taux de transmission postnatal à un état dans les deux groupes extrêmement faible (1,4% en intention de traiter, de l'ordre de 0,5% per protocole) et la tolérance excellente, si l'on excepte un discret retard de croissance dans le groupe lopinavir/ritonavir.

Depuis mars 2021, l'OMS recommande qu'une prophylaxie antirétrovirale soit administrée à tout nourrisson dont la mère a une charge virale détectable, ceci jusqu'à la démonstration de l'indétectabilité sur un nouvel échantillon de plasma. Il est ainsi proposé de mesurer la charge virale maternelle et de tester les nourrissons pour le VIH, en routine, à trois mois post partum, puis tous les six mois jusqu'à la cessation de l'allaitement. Nous ne disposons pas encore de données observationnelles (faisabilité, tolérance, taux de transmission) de l'application de ces nouvelles recommandations.

- Blanche S, *Lancet HIV* 2019; pii: S2352-3018(18)30361-8.
- WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022232>

Q 16 Quid de l'allaitement ponctuel, des interruptions intermittentes ?

Je ne pense pas que ces modalités d'allaitement puissent être recommandées (voir réponses aux questions 4, 6 et 7)

Remarques conclusives :

- Je pense que, dans les pays du Nord, à une femme infectée par le VIH désireuse d'allaiter son enfant, il serait indiqué de proposer :
- Une mesure mensuelle de la charge virale plasmatique

En cas de détectabilité à un moment quelconque du suivi :

- renforcement de l'observance du TAR maternel et modification éventuelle de la ligne thérapeutique ;
- cessation définitive de l'allaitement ;

OU

- administration d'une prophylaxie antirétrovirale au nourrisson exposé (lamivudine ou nevirapine) jusqu'à la démonstration de l'indéteçtabilité de la charge virale maternelle

Il me semble en effet impensable d'offrir à ces femmes une intervention préventive qui soit a minima comparable à celle proposée par l'OMS.

- Aborder la question du risque de transmission en cas d'acquisition maternelle du VIH pendant l'allaitement et de l'importance de la prévention primaire chez les femmes à haut risque me semble crucial. Il s'agit d'un aspect très négligé de la transmission du VIH par l'allaitement qui est cependant responsable de 30 à 40% des nouvelles infections pédiatriques dans les régions du monde où l'incidence de l'infection à VIH est maximale (comme en Afrique Australe par exemple)
- Aborder les nouvelles stratégies de prévention universelles (bNAbs, vaccin , PreP pendant la grossesse) ou ciblés sur les nouveau-nés à risque (bNAbs,PreP), etc. Des études en cours (essais de phase 1/2 en Afrique du Sud) devraient permettre d'améliorer les stratégies de prévention, voire de la modifier profondément dans les 5 à 10 ans.
- Van de Perre P, Lancet 2021; 397: 1316-24.

Auditions du Dr Pierre-Alex Crisinel, pédiatre, CHUV Lausanne, et du Pr Begoña Martinez de Tejada, gynécologue-obstétricienne, HUG : 14 juin 2022

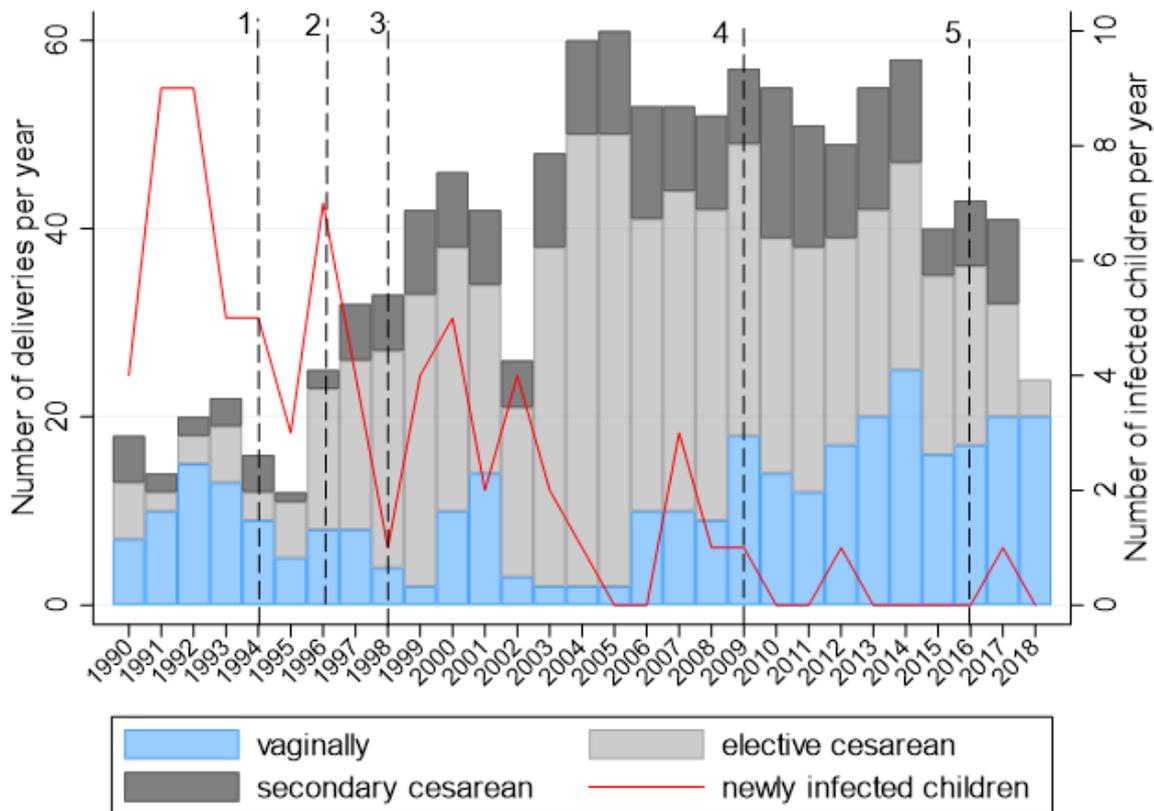
Les recommandations suisses sur l'allaitement ont été émises dans un contexte où la prophylaxie néonatale avait été abandonnée en cas de scénario optimal, c'est-à-dire succès virologique prolongé et engagement dans les soins.

Contrairement à ce que beaucoup imaginent, les recommandations suisses sur l'allaitement en scénario optimal sont de proposer l'allaitement artificiel ou en option l'allaitement maternel. Des séances de counseling sont réalisées en informant qu'on pense que le risque est nul mais qu'on ne peut pas l'affirmer. Lorsque la femme opte pour l'allaitement, ce qui représente moins de la moitié des femme éligibles, il est organisé un suivi régulier de la charge virale maternelle et de l'enfant.

Aucun traitement prophylactique du nourrisson n'est utilisé.

Voici des informations sur nos données et les changements de protocoles :

Number of HIV infected children, mode of delivery and the change of Swiss guidelines over time



Only children from mothers who are registered in the SHCS database are considered.

- 1) 1994: Implementation of zidovudine chemoprophylaxis
- 2) 1996: Recommendation for elective cesarean section in HIV positive pregnant women
- 3) 1998: Combined antiretroviral therapy during pregnancy
- 4) 2009: Vaginal delivery as the recommended way of delivery in case of treatment with combined antiretroviral therapy during pregnancy and viral-load < 40 copies/ml at time of delivery
- 5) 2016: Discontinuation of the post-exposure-prophylaxis in the newborn child in case of fully suppressed HIV pVL of the mother at time of delivery

NPV et résistances : échanges après avis des relecteurs, décembre 2023

Philippe Van de Perre, 5/12/2023

Voici quelques commentaires « à chaud » sur la question de la PNP chez l'enfant allaité dont la mère pourrait avoir des antécédents de résistance à la NVP ou avoir archivé des virus résistants.

Je suis tout à fait d'accord avec toi sur l'attitude à adopter chez les enfants à bas risque (mère ayant une VL<50c/mL).

Chez les enfants à risque significatif (allaités et dont la mère a une VL>50cmL), j'avais cru comprendre qu'une recommandation forte (point 8.3) serait de décourager fortement l'allaitement maternel ou de le suspendre s'il est en cours (point 8.5.11), ce qui résout en grande partie la question de la PNP chez l'enfant.

La question de la transmission par l'allaitement de virus maternels résistants aux ARV demeure un véritable serpent de mer. De mon point de vue, l'article de Boyce (CID 2022) n'apporte pas de clarification définitive à cette question. En effet, le design de l'essai Promise (celui du NIH !) dans lequel est insérée l'étude cas-témoin ancillaire, me semble tellement complexe (avec trois randomisations successives, 18 bras de traitements distincts !) qu'il me semble difficile de garantir la comparabilité des cas et des « contrôles » et de tirer des informations pertinentes des analyses multiples. Le lien de causalité entre la résistance chez la mère et la transmission à l'enfant me semble très spéculative. Bien plus contributives me semblent les trois études observationnelles sur les virus transmis à l'enfant dont la mère a initié un traitement antirétroviral dans le post partum (1. J. Lidstrom, L. Guay, P. Musoke, et al. Multi-class resistance arises frequently in HIV-infected breastfeeding infants whose mothers initiate HAART postpartum, paper presented at the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, 16 to 19 February 2010. 2. J. Fogel, Q. Li, T. E. Taha, et al. Initiation of antiretroviral treatment in women after delivery can induce multiclass drug resistance in breastfeeding HIV infected infants. Clin. Infect. Dis. 52, 1069–1076 (2011). 3. C. Zeh, P. J. Weidle, L. Nafisa, et al. HIV-1 drug resistance emergence among breastfeeding infants born to HIV-infected mothers during a single-arm trial of triple-antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission: A secondary analysis. PLoS Med. 8, e1000430 (2011)). Dans ces trois études, le virus transmis à l'enfant a pu être caractérisé immédiatement après l'événement de transmission. Dans les trois études, ces virus étaient des virus wild type, malgré la présence fréquente de virus mutés (résistant aux ARV) archivés chez les mères (cf antécédents de prophylaxie et initiation ART). Ceci reflète très probablement le handicap répliatif des virus mutés par rapport aux virus wild type. Par contre, dans près de 80% des cas, le virus présent chez l'enfant un an après la transmission était résistant aux classes d'ARV pris par leur mère. La raison la plus probable tient au fait que ces enfants ont ingéré du lait maternel contenant de faibles concentrations d'ARV, insuffisantes pour contrôler la répliation de leur virus mais suffisantes pour induire une pression de sélection favorable aux virus mutés. Nous avons appliqué les mêmes analyses (comparaison des virus maternels et des virus isolés chez l'enfant en tout début d'infection et à distance) dans les quelques cas de transmission observés au sein de l'essai PROMISE-PEP (Lancet 2016) et avons observé exactement les mêmes faits (virus sauvage transmis dans tous les cas, virus mutés dans la majorité des cas un an plus tard). Cette étude confirmant les descriptions des trois études publiées, n'ont-elles-mêmes pas été publiées.

Je pense donc que, si l'allaitement doit être maintenu chez une femme ayant archivé des virus mutés, la PNP chez l'enfant (avec NVP, 3TC ou autre) supprime le risque de transmission postnatale. Dans une situation extrême (enfants allaités au moins un an, mères ayant un CV >1000c/mL) dans notre essai PROMISE-EPI (à paraître dans le Lancet dans les prochains jours/prochaines semaines) aucun des enfants sous PNP par 3TC n'a été infecté, malgré la présence très probable de virus archivés résistant au 3TC chez virtuellement toutes les mères (toutes sous un régime incluant 3TC/FTC depuis de nombreux mois/années). La forte concentration intracellulaire du 3TC est probablement responsable de cette belle performance, en ceci qu'elle est susceptible de contrôler la transmission par un virus associé aux cellules (explication plausible mais malgré tout hypothétique) (article en attente de publication dans le Lancet). Au total, chez ces enfants à haut risque, je pense que la PNP utilisant une seule molécule (NVP ou mieux, 3TC) est suffisante. Même si nous n'avons pas de preuve d'une meilleure efficacité, on pourrait au maximum recommander RAL, comme tu le suggères (mais cela pousse le principe de précaution un peu loin !).

Véronique Avettand-Fenoël, 4/12/2023

Pour les propositions 150 et 153 : j'ai relu l'argumentaire du groupe et recherché dans la littérature : je n'ai rien trouvé qui permette de renforcer l'argumentaire grâce à des données virologiques.

Il est vrai que chez les bas risques, ce sont les cellules avec des provirus archivés portant ces mutations de résistance qui pourraient intervenir dans la transmission de virus résistant. Elles sont probablement largement diluées au cours du temps en absence de pression de sélection par INNTI mais chez certaines migrantes, les traitements à la NVP pourraient être assez récents et donc ces cellules encore assez présentes. On manque de données virologiques solides sur ces points. Donc, chez les bas risques, la proposition d'une prévention par la NVP me semble finalement difficile à justifier en cas d'ATCD de résistance du virus maternel à la NVP: soit on considère que le traitement n'est pas nécessaire dans ces situations, soit on pense qu'il faut un traitement et dans ce cas, pas par NVP.

Cela me paraît encore plus vrai dans l'allaitement car la transmission cellule à cellule joue alors un rôle important (à rediscuter avec Ph van de Perre).

Concernant la proposition 176, effectivement vu l'article Guibert et al 2009, il me paraît difficile de préconiser une sérologie CMV à toutes les femmes enceintes VIH alors que ce n'est pas (encore?) recommandé en population générale . Etant donné le % d'infections CMV symptomatiques chez les enfants VIH+ (guibert et al), peut-être ce serait intéressant de recommander un diagnostic rétrospectif d'infection congénitale à CMV sur Guthrie lors du diagnostic d'infection VIH chez l'enfant pour les orienter vers un circuit adapté?

13. Méthode de travail

Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Le CNS et l'ANRS/MIE ont sollicité l'HAS, pour la rédaction de recommandations de bonne pratique dans le cadre d'un processus de labellisation par la HAS des recommandations émises. Le CNS et l'ANRS/MIE sont promoteurs du projet et ont désigné un coordinateur et des chargés de projet pour la rédaction de ces RBP. Les travaux ont été accompagnés par la HAS et confiés à un chef de projet de la HAS.

Coordination du projet

Les RBP sur ce sujet ont suivi la méthodologie de la HAS. Ainsi le déroulement de la RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, s'est fait sous la responsabilité d'un coordinateur du CNS et de l'ANRS/MIE, chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet de la HAS a été chargé de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature.

Le coordinateur du CNS et de l'ANRS/MIE et le chef de projet de la HAS ont veillé à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permet d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel a été constitué par le CNS et l'ANRS/MIE. Il comprenait les membres suivants :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Le coordinateur du groupe de travail a été désignée par le CNS et l'ANRS/MIE pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Des chargés de projet ont été également désignés par le CNS et l'ANRS/MIE pour identifier, sélectionner, analyser la littérature, et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; Ils ont également rédigé les recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

Comme demandé dans la méthodologie de la HAS :

La rédaction de l'argumentaire scientifique a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire a été systématique, hiérarchisée et structurée, avec l'aide d'un documentaliste de la HAS. Le coordinateur, et les chargés de projet ont participé à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par le documentaliste de la HAS. Celle-ci a été effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis a été effectuée par les chargés de projet, le coordinateur en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature a permis de préciser le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se sont réunis 15 fois, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigées par la chargée de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, le groupe de lecture a comporté 10 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il a été consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et a donné un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture ont donné aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui a modifié l'argumentaire et rédigé la version finale des recommandations, au cours des 3 réunions de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C ou AE selon l'échelle proposée par la HAS.

Validation par le Collège de la HAS

La RBP a été soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, le CNS et l'ANRS/MIE et la HAS mettent en ligne sur leurs sites () et (www.has-sante.fr) les 2 fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : www.has-sante.fr.

Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI).

Les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site DPI-Santé :

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Références bibliographiques

1. DHHS. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal> 2023; (May 29, 2023).
2. Sibiude J, Le Chenadec J, Mandelbrot L, Hoctin A, Dollfus C, Faye A, et al. Update of Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission in France: Zero Transmission for 5482 Mothers on Continuous Antiretroviral Therapy From Conception and With Undetectable Viral Load at Delivery. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2023; 76(3):e590-e598.
3. Morlat P c. Désir d'enfant et grossesse (mai 2018), dans *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH*. In. Paris, France; 2018.
4. (EACS) EACS. Treatment of Pregnant Women Living with HIV or Women Considering Pregnancy. In; 2021.
5. BHIV BHA. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update). 2020. . In; 2020.
6. GeSIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2023). . In; 2023.
7. Thomson KA, Hughes J, Baeten JM, John-Stewart G, Celum C, Cohen CR, et al. Increased Risk of HIV Acquisition Among Women Throughout Pregnancy and During the Postpartum Period: A Prospective Per-Coital-Act Analysis Among Women With HIV-Infected Partners. *J Infect Dis* 2018; 218(1):16-25.
8. Van Ommen CE, King EM, Murray MCM. Age at menopause in women living with HIV: a systematic review. *Menopause* 2021; 28(12):1428-1436.
9. Stora C, Epelboin S, Devouche E, Matheron S, Epelboin L, Yazbeck C, et al. Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: a case-control study. *Fertil Steril* 2016.
10. Morlat P e. Désir d'enfant et grossesse (mai 2018). In: *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH*. Paris, France; 2018.
11. infection/disease EGGov, Mocanu E, Drakeley A, Kupka MS, Lara-Molina EE, Le Clef N, et al. ESHRE guideline: medically assisted reproduction in patients with a viral infection/disease†. *Human Reproduction Open* 2021; 2021(4).
12. Dulioust E, Leruez-Ville M, Guibert J, Fubini A, Jegou D, Launay O, et al. No detection of HIV 1-RNA in semen of men on efficient HAART in the past 4 years of a 2002-2009 survey. *AIDS* 2010; 24(10):1595-1598.
13. Pasquier C, Andreutti C, Bertrand E, Bostan A, Bourlet T, Molina I, et al. Multicenter assessment of HIV-1 RNA quantitation in semen in the CREAThE network. *J Med Virol* 2012; 84(2):183-187.
14. Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, Lefebvre G, Caby F, Bonmarchand M, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. *Aids* 2012; 26(8):971-975.
15. Ferraretto X, Estellat C, Damond F, Longuet P, Epelboin S, Demailly P, et al. Timing of intermittent seminal HIV-1 RNA shedding in patients with undetectable plasma viral load under combination antiretroviral therapy. *PloS one* 2014; 9(3):e88922.
16. Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, Delobelle A, Beaudoux C, Mascard L, et al. HIV-1 DNA levels in peripheral blood mononuclear cells and cannabis use are associated with intermittent HIV shedding in semen of men who have sex with men on successful antiretroviral regimens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014; 58(12):1763-1770.
17. Maraux B, Hamelin C, Bajos N, Dray-Spira R, Spire B, Lert F. Women living with HIV still lack highly effective contraception: results from the ANRS VESPA2 study, France, 2011. *Contraception* 2015; 92(2):160-169.
18. Morlat P. *Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d'experts*. 2018.
19. Todd CS, Anderman TC, Long S, Myer L, Bekker LG, Petro GA, et al. A systematic review of contraceptive continuation among women living with HIV. *Contraception* 2018; 98(1):8-24.
20. Vidal F, Paret L, Linet T, Tanguy le Gac Y, Guerby P. [Intrauterine contraception: CNGOF Contraception Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; 46(12):806-822.
21. Stringer Em Fau - Kaseba C, Kaseba C Fau - Levy J, Levy J Fau - Sinkala M, Sinkala M Fau - Goldenberg RL, Goldenberg RI Fau - Chi BH, Chi Bh Fau - Matongo I, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. (1097-6868 (Electronic)).
22. Todd CS, Jones HE, Langwenya N, Hoover DR, Chen PL, Petro G, et al. Safety and continued use of the levonorgestrel intrauterine system as compared with the copper intrauterine device among women living with HIV in South Africa: A randomized controlled trial. *PLoS Med* 2020; 17(5):e1003110.
23. Saleem HT, Narasimhan M, Ganatra B, Kennedy CE. Medical and surgical abortion for women living with HIV. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; 12(12):Cd012834.
24. HAS. Dépistage de l'infection par le VIH. In; 2009.
25. Drake AL, Thomson KA, Quinn C, Newman Owiredu M, Nuwagira IB, Chitembo L, et al. Retest and treat: a review of national HIV retesting guidelines to inform elimination of mother-to-child HIV transmission (EMTCT) efforts. *Journal of the International AIDS Society* 2019; 22(4):e25271.
26. HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE. In; 2016.
27. Frange P, Chaix ML, Veber F, Blanche S. Missed opportunities for HIV testing in pregnant women and children living in France. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(2):e60-62.
28. Transmission PoToH-IPWaPoP. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. In; 2018.

29. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd ed. In; 2016.
30. Moodley D, Lombard C, Govender V, Naidoo M, Desmond AC, Naidoo K, et al. Pregnancy and neonatal safety outcomes of timing of initiation of daily oral tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine pre-exposure prophylaxis for HIV prevention (CAP016): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet HIV* 2023; 10(3):e154-e163.
31. Sibiude J, Dialla O, Tubiana R, Blanche S, Dollfus C, Frange P, et al. Comparison of four classical PI- and raltegravir-based regimens during pregnancy. *Topics in Antiviral Medicine* 2018; 26:359s.
32. Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Tubiana R, Teglas JP, Faye A, et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. *AIDS* 2009; 23(10):1235-1243.
33. Sofeu CL, Warszawski J, Ateba Ndongo F, Penda IC, Tetang Ndiang S, Guemkam G, et al. Low birth weight in perinatally HIV-exposed uninfected infants: observations in urban settings in Cameroon. *PLoS one* 2014; 9(4):e93554.
34. Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, Johnson B, Kirtley S, et al. Perinatal outcomes associated with combination antiretroviral therapy compared with monotherapy. *Aids* 2023; 37(3):489-501.
35. Fowler MG, Qin, M., Fiscus, S.A., Currier, J.S., Makanani, B., Martinson, F., Chipato, T., Browning, R., Shapiro, D., Mofenson, L. PROMISE: Efficacy and Safety of 2 Strategies to Prevent Perinatal HIV Transmission. In: CROI. Seattle, WA; 2015.
36. Powis KM, Smeaton L, Hughes MD, Tumbare EA, Souda S, Jao J, et al. In-utero triple antiretroviral exposure associated with decreased growth among HIV-exposed uninfected infants in Botswana. *AIDS* 2016; 30(2):211-220.
37. Saint-Lary L, Benevent J, Damase-Michel C, Vayssière C, Leroy V, Sommet A. Adverse perinatal outcomes associated with prenatal exposure to protease-inhibitor-based versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral combinations in pregnant women with HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth* 2023; 23(1):80.
38. Floridia M, Pinnetti C, Ravizza M, Masuelli G, Personeni C, Sansone M, et al. Brief Report: Abacavir/Lamivudine and Tenofovir/Emtricitabine in Pregnant Women With HIV: Laboratory and Clinical Outcomes in an Observational National Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; 78(1):99-104.
39. Rough K, Seage GR, 3rd, Williams PL, Hernandez-Diaz S, Huo Y, Chadwick EG, et al. Birth Outcomes for Pregnant Women with HIV Using Tenofovir-Emtricitabine. *The New England journal of medicine* 2018; 378(17):1593-1603.
40. Eke AC, Mirochnick M, Lockman S. Antiretroviral Therapy and Adverse Pregnancy Outcomes in People Living with HIV. *The New England journal of medicine* 2023; 388(4):344-356.
41. Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, Shi C, Kirtley S, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with timing of initiation of antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2023; 24(2):111-129.
42. Dunk CE, Serghides L. Protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnancy: effects on hormones, placenta, and decidua. *The Lancet HIV* 2022; 9(2):e120-e129.
43. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Meier F, Faye A, et al. Liver Enzyme Elevation in Pregnant Women Receiving Antiretroviral Therapy in the ANRS-French Perinatal Cohort. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 81(1):83-94.
44. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, Stranix-Chibanda L, McCarthy K, Coletti A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2021; 397(10281):1276-1292.
45. Frange P, Tubiana R, Sibiude J, Canestri A, Arvieux C, Brunet-Cartier C, et al. Rilpivirine in HIV-1-positive women initiating pregnancy: to switch or not to switch? *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2020; 75(5):1324-1331.
46. Osiyemi O, Yasin S, Zorrilla C, Bicer C, Hillewaert V, Brown K, et al. Pharmacokinetics, Antiviral Activity, and Safety of Rilpivirine in Pregnant Women with HIV-1 Infection: Results of a Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study. *Infectious Diseases and Therapy* 2018; 7(1):147-159.
47. Eke AC, Chakhtoura N, Kashuba A, Best BM, Sykes C, Wang J, et al. Rilpivirine Plasma and Cervicovaginal Concentrations in Women During Pregnancy and Postpartum. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; 78(3):308-313.
48. Schalkwijk S, Colbers A, Konopnicki D, Gingelmaier A, Lambert J, van der Ende M, et al. Lowered Rilpivirine Exposure During the Third Trimester of Pregnancy in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Women. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017; 65(8):1335-1341.
49. Tran AH, Best BM, Stek A, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, et al. Pharmacokinetics of Rilpivirine in HIV-Infected Pregnant Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72(3):289-296.
50. Caniglia EC, Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Lockman S, et al. Emulating a target trial of antiretroviral therapy regimens started before conception and risk of adverse birth outcomes. *AIDS (London, England)* 2018; 32(1):113-120.
51. Premkumar A, Dude AM, Haddad LB, Yee LM. Combined antiretroviral therapy for HIV and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertens* 2019; 17:178-190.
52. Zash R, Caniglia EC, Diseko M, Mayondi G, Mabuta J, Lockett R, et al. Maternal weight and birth outcomes among women on antiretroviral treatment from conception in a birth surveillance study in Botswana. *Journal of the International AIDS Society* 2021; 24(6).
53. Mandelbrot L. Is there a link between antiretroviral therapy and hypertensive disorders of pregnancy? *Aids* 2023; 37(11):1759-1761.
54. Else LJ, Taylor S, Back DJ, Khoo SH. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the fetal compartment (placenta and amniotic fluid). *Antivir Ther* 2011; 16(8):1139-1147.
55. Rimawi BH, Johnson E, Rajakumar A, Tao S, Jiang Y, Gillespie S, et al. Pharmacokinetics and Placental Transfer of Elvitegravir and Dolutegravir, and Other Antiretrovirals during Pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2017.

56. Maliakkal A, Walmsley S, Tseng A. Critical Review: Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72(2):153-161.
57. Pencole L, Le MP, Bouchet-Crivat F, Duro D, Peytavin G, Mandelbrot L. Placental transfer of the integrase strand inhibitors cabotegravir and bictegravir in the ex-vivo human cotyledon perfusion model. *AIDS* 2020; 34(14):2145-2149.
58. Sibiude J, Le Chenadec J, Bonnet D, Tubiana R, Faye A, Dollfus C, et al. In utero exposure to zidovudine and heart anomalies in the ANRS French perinatal cohort and the nested PRIMEVA randomized trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015; 61(2):270-280.
59. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, Hazra R, Van Dyke RB, Rich K, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA pediatrics* 2015; 169(1):48-55.
60. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Chenadec JL, Bouallag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study. *PLoS Med* 2014; 11(4).
61. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson D, Mayondi G, Isaacson A, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. *Journal of the International AIDS Society* 2020; 23(SUPPL 4).
62. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28 Suppl 2:S123-131.
63. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *The New England journal of medicine* 2018; 379(10):979-981.
64. Zash R. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. In: *IAS; 2021*. pp. 419.
65. Dollfus C, Chenadec JL, Mandelbrot L, Tubiana R, Faye A, Brossard M, et al. Improved Hematologic Outcomes in HIV1-Exposed Infants Receiving Nevirapine Compared With Zidovudine for Postnatal Prophylaxis in a High Resource Setting. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2022; 41(5):420-423.
66. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354(9184):1084-1089.
67. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015.
68. Nachega JB, Uthman OA, Mofenson LM, Anderson JR, Kanters S, Renaud F, et al. Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate-Based Antiretroviral Therapy Regimens in Pregnancy for HIV-Infected Women and Their Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 76(1):1-12.
69. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *Aids* 2017; 31(2):213-232.
70. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, Le Chenadec J, Benhammou V, Czernichow P, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011; 306(1):70-78.
71. Fowler MG, Mofenson LM, Taha TE. Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *The New England journal of medicine* 2017; 376(7):699-700.
72. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, et al. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med* 2012; 9(5):e1001217.
73. Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B, Rich KC, Cheng I, Orav EJ, et al. Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers: NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children cohort study). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(1):76-85.
74. Andre-Schmutz I, Dal-Cortivo L, Six E, Kaltenbach S, Cocchiarella F, Le Chenadec J, et al. Genotoxic signature in cord blood cells of newborns exposed in utero to a Zidovudine-based antiretroviral combination. *J Infect Dis* 2013; 208(2):235-243.
75. Vivanti A, Soheili TS, Cucchini W, Luce S, Mandelbrot L, Lechenadec J, et al. Comparing genotoxic signatures in cord blood cells from neonates exposed in utero to zidovudine or tenofovir. *Aids* 2015; 29(11):1319-1324.
76. Hleyhel M, Goujon S, Sibiude J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, et al. Risk of cancer in children exposed to antiretroviral nucleoside analogues in utero: The french experience. *Environ Mol Mutagen* 2019; 60(5):404-409.
77. Williams PL, Yildirim C, Chadwick EG, Van Dyke RB, Smith R, Correia KF, et al. Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study. *The Lancet HIV* 2020; 7(1):e49-e58.
78. Williams PL, Hazra R, Van Dyke RB, Yildirim C, Crain MJ, Seage GR, et al. Antiretroviral exposure during pregnancy and adverse outcomes in HIV-exposed uninfected infants and children using a trigger-based design. *Aids* 2016; 30(1):133-144.
79. Crowell CS, Williams PL, Yildirim C, Van Dyke RB, Smith R, Chadwick EG, et al. Safety of in-utero antiretroviral exposure: neurologic outcomes in children who are HIV-exposed but uninfected. *Aids* 2020; 34(9):1377-1387.
80. Foster EG, Gendelman HE, Bade AN. HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors and Neurodevelopment. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(12).
81. Bailey H. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbones and pregnancy outcomes. *Aids* 2019; 33(2):295-304.
82. Floridia M, Dalzero S, Giacomet V, Tamburrini E, Masuelli G, Savasi V, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with HIV-1 exposed to integrase inhibitors, protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: an observational study. *Infection* 2020; 48(2):249-258.
83. Floridia M, Pinnetti C, Ravizza M, Masuelli G, Personeni C, Sansone M, et al. Abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine in pregnant women with HIV: Laboratory and clinical outcomes in an observational national study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2018; 78(1):99-104.
84. M. le Roux S, Jao J, Brittain K, Phillips TK, Olatunbosun S, Ronan A, et al. Tenofovir exposure in utero and linear growth in HIV-exposed, uninfected infants. *AIDS* 2017; 31(1):97-104.

85. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *The New England journal of medicine* 2016; 375(18):1726-1737.
86. Zash R, Rough K, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, et al. Effect of Gestational Age at Tenofovir-Emtricitabine-Efavirenz Initiation on Adverse Birth Outcomes in Botswana. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7(3):e148-e151.
87. Pintye J, Baeten JM, Celum C, Mugo N, Ngure K, Were E, et al. Maternal Tenofovir Disoproxil Fumarate Use During Pregnancy Is Not Associated With Adverse Perinatal Outcomes Among HIV-infected East African Women: A Prospective Study. *The Journal of Infectious Diseases* 2017; 216(12):1561-1568.
88. Bukkems VE, Smolders EJ, Jourdain G, Burger DM, Colbers AP, Cressey TR. Effect of Pregnancy and Concomitant Antiretrovirals on the Pharmacokinetics of Tenofovir in Women With HIV Receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate-Based Antiretroviral Therapy Versus Women With HBV Receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate Monotherapy. *Journal of Clinical Pharmacology* 2021; 61(3):388-393.
89. Eke AC, Shoji K, Best BM, Momper JD, Stek AM, Cressey TR, et al. Population Pharmacokinetics of Tenofovir in Pregnant and Postpartum Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2021; 65(3):e02168-02120.
90. Mulligan N, Salama E, Momper JD, Capparelli EV, Stek A, Chakhtoura N, et al. Lopinavir and tenofovir interaction observed in non-pregnant adults altered during pregnancy. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2021; 46(5):1459-1464.
91. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, Stranix-Chibanda L, McCarthy K, Coletti A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2021; 397(10281):1276-1292.
92. Chinula L, Ziemba L, Brummel S, McCarthy K, Coletti A, Krotje C, et al. Efficacy and safety of three antiretroviral therapy regimens started in pregnancy up to 50 weeks post partum: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The lancet HIV* 2023; 10(6):e363-e374.
93. Thimm MA, Livingston A, Ramroop R, Eke AC. Pregnancy Outcomes in Pregnant Women with HIV on Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Compared to Tenofovir Alafenamide (TAF). *J AIDS HIV Treat* 2022; 4(1):6-13.
94. Chinula L, Goldberg E, Ziemba L, McCarthy K, Krotje C, Knowles K, et al. PREGNANCY HEMOGLOBIN A1c and GLUCOSE with DTG VS EFV, TDF VS TAF: IMPAACT 2010. *Topics in Antiviral Medicine* 2022; 30(1 SUPPL):272.
95. Thimm MA, Eke AC. Tenofovir, pregnancy and renal function changes in pregnant women living with HIV. *AIDS (London, England)* 2021; 35(8):1319-1320.
96. Brooks KM, Momper JD, Pinilla M, Stek AM, Barr E, Weinberg A, et al. Pharmacokinetics of tenofovir alafenamide with and without cobicistat in pregnant and postpartum women living with HIV. *Aids* 2021; 35(3):407-417.
97. Bukkems VE, Necsoi C, Hidalgo Tenorio C, Garcia C, Alba Alejandre I, Weiss F, et al. Tenofovir Alafenamide Plasma Concentrations Are Reduced in Pregnant Women Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV): Data From the PANNA Network. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022; 75(4):623-629.
98. Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, Kreitchmann R, et al. Pharmacokinetics of Once versus Twice Daily Darunavir In Pregnant HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015.
99. Mandelbrot L, Mazy F, Floch-Tudal C, Meier F, Azria E, Crenn-Hebert C, et al. Atazanavir in pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157(1):18-21.
100. Florida M, Masuelli G, Ravizza M, Tassis B, Cetin I, Sansone M, et al. Atazanavir and darunavir in pregnant women with HIV: evaluation of laboratory and clinical outcomes from an observational national study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018; 73(4):1025-1030.
101. João EC, Morrison RL, Shapiro DE, Chakhtoura N, Gouvêa MIS, de Lourdes B Teixeira M, et al. Raltegravir versus efavirenz in antiretroviral-naïve pregnant women living with HIV (NICHDP1081): an open-label, randomised, controlled, phase 4 trial. *The Lancet HIV* 2020; 7(5):e322-e331.
102. Shamsuddin H, Raudenbush CL, Sciba BL, Zhou YP, Mast TC, Greaves WL, et al. Evaluation of Neural Tube Defects (NTDs) After Exposure to Raltegravir During Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 81(3):247-250.
103. Zheng Y, Hirt D, Delmas S, Lui G, Benaboud S, Lechedanec J, et al. Effect of Pregnancy on Unbound Raltegravir Concentrations in the ANRS 160 RalFe Trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(10).
104. Watts DH, Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Cressey TR, et al. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67(4):375-381.
105. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Weizsacker K, Haberl AE, et al. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015; 61(5):809-816.
106. Bukkems VE, Post TM, Colbers AP, Burger DM, Svensson EM. A population pharmacokinetics analysis assessing the exposure of raltegravir once-daily 1200 mg in pregnant women living with HIV. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 2021; 10(2):161-172.
107. Waitt C, Orrell C, Walimbwa S, Singh Y, Kintu K, Simmons B, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DoIPHIN-1 study). *PLOS Medicine* 2019; 16(9):e1002895.
108. Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, Boyer S, et al. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *The New England journal of medicine* 2019; 381(9):816-826.
109. Patel K, Huo Y, Jao J, Powis KM, Williams PL, Kacanek D, et al. Dolutegravir in Pregnancy as Compared with Current HIV Regimens in the United States. *New England Journal of Medicine* 2022; 387(9):799-809.
110. Davey S, Ajibola G, Maswabi K, Sakoi M, Bennett K, Hughes MD, et al. Mother-to-Child HIV Transmission With In Utero Dolutegravir vs. Efavirenz in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; 84(3):235-241.
111. Pereira GFM, Kim A, Jalil EM, Fernandes Fonseca F, Shepherd BE, Veloso VG, et al. Dolutegravir and pregnancy

- outcomes in women on antiretroviral therapy in Brazil: a retrospective national cohort study. *The Lancet HIV* 2021; 8(1):e33-e41.
112. Kourtis AP, Zhu W, Lampe MA, Huang YA, Hoover KW. Dolutegravir and pregnancy outcomes including neural tube defects in the USA during 2008-20: a national cohort study. *The lancet HIV* 2023.*
113. Zash R, Holmes L.B. DM, Jacobson D., et al. Neural tube defects and major external structural abnormalities by antiretroviral treatment regimen in Botswana: 2014-2022. In: IAS. Brisbane; 2023.
114. Chandiwana NC, Chersich M, Venter WDF, Akpomiemie G, Hill A, Simmons B, et al. Unexpected interactions between dolutegravir and folate: randomized trial evidence from South Africa. *AIDS* 2021; 35(2):205-211.
115. Zamek-Gliszczyński MJ, Zhang X, Mudunuru J, Du Y, Chen J-L, Taskar KS, et al. Clinical Extrapolation of the Effects of Dolutegravir and Other HIV Integrase Inhibitors on Folate Transport Pathways. *Drug Metabolism and Disposition* 2019; 47(8):890-898.
116. Tukeman GL, Wei H, Finnell RH, Cabrera RM. Dolutegravir induced neural tube defects in mice are folate responsive. *Aids* 2023.
117. Cabrera RM, Souder JP, Steele JW, Yeo L, Tukeman G, Gorelick DA, et al. The antagonism of folate receptor by dolutegravir: developmental toxicity reduction by supplemental folic acid. *AIDS* 2019; 33(13):1967-1976.
118. Posobiec LM, Chapman SP, Murzyn SF, Rendemonti JE, Stanislaus DJ, Romach EH. No developmental toxicity observed with dolutegravir in rat whole embryo culture. *Birth Defects Res* 2021; 113(16):1190-1197.
119. Mohan H, Lenis MG, Laurette EY, Tejada O, Sanghvi T, Leung KY, et al. Dolutegravir in pregnant mice is associated with increased rates of fetal defects at therapeutic but not at supratherapeutic levels. *EBioMedicine* 2021; 63:103167.
120. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. *Lancet Glob Heal* 2018; 6(7):e804-e810.
121. Kanters S, Vitoria M, Zoratti M, Doherty M, Penazzato M, Rangaraj A, et al. Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020; 28:100573.
122. Ochanda PN, Lamorde M, Kintu K, Wang D, Chen T, Malaba T, et al. A randomized comparison of health-related quality of life outcomes of dolutegravir versus efavirenz-based antiretroviral treatment initiated in the third trimester of pregnancy. *AIDS research and therapy* 2022; 19(1).
123. Chinula L. Pregnancy hemoglobin A1c and glucose with DTG vs EFV, TDF vs TAF : IMPAACT 2010. In: CROI: Topics in Antiviral Medicine; 2022.
124. Mmasa K, Powis K, Sun S, Makhema J, Mmalane M, Kgole S, et al. Gestational diabetes in women living with HIV in Botswana: lower rates with dolutegravir- than with efavirenz-based antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2021; 22(8):715-722.
125. Caniglia EC, Shapiro R, Diseko M, Wylie BJ, Zera C, Davey S, et al. Weight gain during pregnancy among women initiating dolutegravir in Botswana. *EClinicalMedicine* 2020; 29-30:100615.
126. Dontsova V, Mohan H, Blanco C, Jao J, Greene NDE, Copp AJ, et al. Metabolic implications and safety of dolutegravir use in pregnancy. *The lancet HIV* 2023.
127. Asif S, Baxevanidi E, Hill A, Venter F, Fairlie L, Masenya M, et al. The predicted risk of adverse pregnancy outcomes as a result of treatment-associated obesity in a hypothetical population receiving TAF/FTC/DTG, TDF/FTC/DTG or TDF/FTC/EFV. *Aids* 2021.
128. Ejigu Y, Magnus JH, Sundby J, Magnus MC. Pregnancy outcome among HIV-infected women on different antiretroviral therapies in Ethiopia: a cohort study. *BMJ open* 2019; 9(8):e027344.
129. Osiyemi O, Yasin S, Zorrilla C, Bicer C, Hillewaert V, Brown K, et al. Pharmacokinetics, Antiviral Activity, and Safety of Rilpivirine in Pregnant Women with HIV-1 Infection: Results of a Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study. *Infect Dis Ther* 2018; 7(1):147-159.
130. Le MP, Ferre VM, Mazy F, Bourgeois-Moine A, Damond F, Matheron S, et al. Bictegravir pharmacokinetics in a late-presenting HIV-1-infected pregnant woman: a case report. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2022; 77(3):851-853.
131. Bukkems VE, Hidalgo-Tenorio C, Garcia C, van Hulzen AGW, Richel O, Burger DM, et al. First pharmacokinetic data of bictegravir in pregnant women living with HIV. *Aids* 2021; 35(14):2405-2406.
132. Patel P, Ford SL, Baker M, Meyer C, Garside L, D'Amico R, et al. Pregnancy outcomes and pharmacokinetics in pregnant women living with HIV exposed to long-acting cabotegravir and rilpivirine in clinical trials. *HIV Med* 2023; 24(5):568-579.
133. Bukkems VE, van Hove H, Roelofsen D, Freriksen JJM, van Ewijk-Beneken Kolmer EWJ, Burger DM, et al. Prediction of Maternal and Fetal Doravirine Exposure by Integrating Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Human Placenta Perfusion Experiments. *Clinical pharmacokinetics* 2022; 61(8):1129-1141.
134. Ramgopal M, Osiyemi O, Zorrilla C, Crauwels HM, Ryan R, Brown K, et al. Pharmacokinetics of Total and Unbound Etravirine in HIV-1-Infected Pregnant Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73(3):268-274.
135. Mulligan N, Schalkwijk S, Best BM, Colbers A, Wang J, Capparelli EV, et al. Etravirine Pharmacokinetics in HIV-Infected Pregnant Women. *Front Pharmacol* 2016; 7:239.
136. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med* 2014; 11(4):e1001635.
137. Cassidy AR, Williams PL, Leidner J, Mayondi G, Ajibola G, Makhema J, et al. In Utero Efavirenz Exposure and Neurodevelopmental Outcomes in HIV-exposed Uninfected Children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(8):828-834.
138. Rough K, Sun JW, Seage GR, Williams PL, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Zidovudine use in pregnancy and congenital malformations. *AIDS* 2017; 31(12):1733-1743.
139. García-Otero L, López M, Guitart-Mampel M, Morén C, Goncé A, Esteve C, et al. Cardiac and mitochondrial function in HIV-uninfected fetuses exposed to antiretroviral treatment. *PloS one* 2019; 14(3):e0213279.

140. García-Otero L, López M, Goncé A, Fortuny C, Salazar L, Valenzuela-Alcaraz B, et al. Cardiac Remodeling and Hypertension in HIV-Uninfected Infants Exposed in utero to Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2021; 73(4):586-593.
141. García-Otero L, Walles J, Balcha TT, Merga G, López M, Crispi F, et al. Cardiovascular effects of intrauterine exposure to maternal HIV and antiretroviral therapy in Ethiopian infants followed from fetal life. *AIDS* 2022; 36(7):941-951.
142. Lipshultz SE, Wilkinson JD, Thompson B, Cheng I, Briston DA, Shearer WT, et al. Cardiac Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy in Perinatally HIV-Infected Children: The CHAART-2 Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70(18):2240-2247.
143. Lipshultz SE, Sasaki N, Thompson B, Eidem BW, Cheng I, Colan SD, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in HIV-uninfected infants exposed in utero to antiretroviral therapy. *Aids* 2020; 34(4):529-537.
144. Wilkinson JD, Williams PL, Yu W, Colan SD, Mendez A, Zachariah JP, et al. Cardiac and inflammatory biomarkers in perinatally HIV-infected and HIV-exposed uninfected children. *Aids* 2018; 32(10):1267-1277.
145. Lipshultz SE, Williams PL, Zeldow B, Wilkinson JD, Rich KC, van Dyke RB, et al. Cardiac effects of in-utero exposure to antiretroviral therapy in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. *Aids* 2015; 29(1):91-100.
146. Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* 2003; 17(14):2053-2061.
147. Momper JD, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Stek A, Barr E, et al. Elvitegravir/cobicistat pharmacokinetics in pregnant and postpartum women with HIV. *AIDS (London, England)* 2018; 32(17):2507-2516.
148. Bukkems V, Necsoi C, Tenorio CH, Garcia C, Rockstroh J, Schwarze-Zander C, et al. Clinically Significant Lower Elvitegravir Exposure During the Third Trimester of Pregnant Patients Living With Human Immunodeficiency Virus: Data From the Pharmacokinetics of ANTiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA) Network. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71(10):e714-e717.
149. Hleyhel M, Goujon S, Delteil C, Vasiljevic A, Luzzi S, Stephan JL, et al. Risk of cancer in children exposed to didanosine in utero. *Aids* 2016.
150. Kala S, Dunk C, Acosta S, Serghides L. Periconceptional exposure to lopinavir, but not darunavir, impairs decidualization: a potential mechanism leading to poor birth outcomes in HIV-positive pregnancies. *Human reproduction* 2020; 35(8):1781-1796.
151. Tshivuila-Matala COO, Honeyman S, Nesbitt C, Kirtley S, Kennedy SH, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy regimens: systematic review and network meta-analysis. *AIDS* 2020; 34(11):1643-1656.
152. Fowler MG, Hanrahan C, Yende N, Stranix-Chibanda L, Chipato T, Maliwichi L, et al. Neurodevelopmental outcomes of HIV/antiretroviral drug perinatally exposed uninfected children aged 3-6 years. *AIDS* 2022; 36(11):1533-1543.
153. Brites C, Nóbrega I, Luz E, Travassos AG, Lorenzo C, Netto EM. Raltegravir versus lopinavir/ritonavir for treatment of HIV-infected late-presenting pregnant women. *HIV clinical trials* 2018; 19(3):94-100.
154. Gliga SS, Clavel CO, Alix AF, Dommergues M, Quetin F, Marcelin AG, et al. Dual therapy with lamivudine + protease inhibitor during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63(5):e159-163.
155. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011; (7):Cd003510.
156. Ford N, Shubber Z, Jao J, Abrams EJ, Frigati L, Mofenson L. Safety of cotrimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 66(5):512-521.
157. Caby F, Lemerrier D, Coulomb A, Grigorescu R, Paris L, Touafek F, et al. Fetal death as a result of placental immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect* 2010; 61(2):185-188.
158. Mandelbrot L, Tubiana R, Frange P, Peytavin G, Le Chenadec J, Canestri A, et al. Maintenance darunavir/ritonavir monotherapy to prevent perinatal HIV transmission, ANRS-MIE 168 MONOGEST study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2023; 78(7):1711-1722.
159. Tubiana R, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Delmas S, Rouzioux C, Hirt D, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a nucleoside analogue-sparing strategy to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: the ANRS 135 PRIMEVA phase 2/3 randomized trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013; 57(6):891-902.
160. Gulminetti LPRBVZLMSNMRLZCMGBABR. Could Dolutegravir/Lamivudine be a valid dual-therapy option even in pregnancy? Data from a retrospective analysis In: *HIV Glasgow*. Glasgow; 2022.
161. Myer L, Redd AD, Mukonda E, Lynch BA, Phillips TK, Eisenberg A, et al. Antiretroviral adherence, elevated viral load and drug resistant mutations in HIV-infected women initiating treatment in pregnancy: a nested case-control study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2019.
162. Brooks KM, Scott RK, Best BM, Capparelli E, Momper JD. Translating Clinical Pharmacology Data in Pregnancy to Evidence-Based Guideline Recommendations: Perspectives From the HIV Field. *J Clin Pharmacol* 2023; 63 Suppl 1:S188-s196.
163. O'Kelly B, Murtagh R, Lambert JS. Therapeutic Drug Monitoring of HIV Antiretroviral Drugs in Pregnancy: A Narrative Review. *Ther Drug Monit* 2020; 42(2):229-244.
164. Neary M, Owen A, Olagunju A. Pharmacokinetics of HIV therapies in pregnant patients: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020; 16(6):449-461.
165. Panchaud A, Weisskopf E, Winterfeld U, Baud D, Guidi M, Eap CB, et al. [Pharmacokinetic alterations in pregnancy and use of therapeutic drug monitoring]. *Therapie* 2014; 69(3):223-234.
166. Ter Schiphorst E, Hansen KC, Holm M, Hønge BL. Mother-to-child HIV-2 transmission: comparison with HIV-1 and evaluation of factors influencing the rate of transmission. A systematic review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2022; 116(5):399-408.
167. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, et al. Mother-to-child transmission of HIV-2

- infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010; 51(7):833-843.
168. British_HIV_Association. BHIVA guidelines for the management of HIV-2, 2021. In; 2021. pp. <https://www.bhiva.org/HIV-2-guidelines>.
169. Ministère_de_la_Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. In; 2023.
170. HAS. Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte. 2022.
171. Peters H, Byrne L, De Ruiter A, Francis K, Harding K, Taylor GP, et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016; 123(6):975-981.
172. Eppes C. Is it time to leave the avoidance of rupture of membranes for women infected with HIV and receiving cART in the past? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016; 123(6):982.
173. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2):160 e161-169.
174. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(4):335 e331-335 e312.
175. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014; 28(7):1049-1057.
176. ACOG Committee Opinion No. 751: Labor and Delivery Management of Women With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Obstet Gynecol* 2018; 132(3):e131-e137.
177. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is Intrapartum Intravenous Zidovudine for Prevention of Mother-to-Child HIV-1 Transmission Still Useful in the Combination Antiretroviral Therapy Era? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013.
178. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, 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.
179. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288(2):189-198.
180. Clarke DF, Acosta EP, Rizk ML, Bryson YJ, Spector SA, Mofenson LM, et al. Raltegravir pharmacokinetics in neonates following maternal dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67(3):310-315.
181. Sibiude J, Chenadec JL, Mandelbrot L, Hoctin A, Dollfus C, Faye A, et al. Update of Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission in France: Zero Transmission for 5482 Mothers on Continuous Antiretroviral Therapy From Conception and With Undetectable Viral Load at Delivery. *Clinical Infectious Diseases* 2022; 76(3):e590-e598.
182. Price JT, Vwalika B, Freeman BL, Cole SR, Saha PT, Mbewe FM, et al. Weekly 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent preterm birth among women living with HIV: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet HIV* 2021; 8(10):e605-e613.
183. Pogliani L, Erba P, Nannini P, Giacomet V, Zuccotti GV. Effects and safety of delayed versus early umbilical cord clamping in newborns of HIV-infected mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(4):646-649.
184. HIV PoATaMMoCLw. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. In; 2023.
185. PENTA. Penta/EACS HIV treatment guidelines. In; 2023.
186. WHO. Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. In; 2021.
187. Commission-fédérale-pour-la-santé-sexuelle(CFSS). Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) concernant la prise en charge des mères infectées par le VIH et de leur enfant. *OFSP-Bulletin* 2018; 50:file:///Users/mandelbrot/Downloads/cfss-mtct-vih.pdf.
188. Santé HAd. Accueil du nouveau-né en salle de naissance. 2018.
189. Mandelbrot L, Msellati P, Meda N, Leroy V, Likikouet R, Van de Perre P, et al. 15 Month follow up of African children following vaginal cleansing with benzalkonium chloride of their HIV infected mothers during late pregnancy and delivery. *Sexually transmitted infections* 2002; 78(4):267-270.
190. Eriksen J, Albert J, Blaxhult A, Carlander C, Flamholz L, Gisslén M, et al. Antiretroviral treatment for HIV infection: Swedish recommendations 2016. *Infectious Diseases* 2017; 49(1):1-34.
191. Crisinel PA, Kusejko K, Kahlert CR, Wagner N, Beyer LS, De Tejada BM, et al. Successful implementation of new Swiss recommendations on breastfeeding of infants born to women living with HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023; 283:86-89.
192. Veldsman KA, Rensburg A, Isaacs S, Naidoo S, Laughton B, Lombard C, et al. HIV-1 DNA decay is faster in children who initiate ART shortly after birth than later. *Journal of the International AIDS Society* 2019; 22(8):e25368.
193. Chan MK, Goodall R, Judd A, Klein N, Chiappini E, Klimkait T, et al. Predictors of faster virological suppression in early treated infants with perinatal HIV from Europe and Thailand. *AIDS* 2019; Publish Ahead of Print(&NA;);&NA;.
194. Shiau S, Strehlau R, Technau K-G, Patel F, Arpad SM, Coovadia A, et al. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS* 2017; 31(3):355-364.
195. Rinaldi S, Pallikkuth S, Cameron M, Armas LRd, Cotugno N, Dinh V, et al. Impact of Early Antiretroviral Therapy Initiation on HIV-Specific CD4 and CD8 T Cell Function in Perinatally Infected Children. *J Immunol* 2020; 204(3):540-549.
196. Foster C, Domínguez-Rodríguez S, Tagarro A, Gkouleli T, Heaney J, Watters S, et al. The CARMA Study: Early Infant Antiretroviral Therapy—Timing Impacts on Total HIV-1 DNA

- Quantitation 12 Years Later. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2020; 10(3):p1aa071-.
197. Kuhn L, Paximadis M, Dias BDC, Loubser S, Strehlau R, Patel F, et al. Age at antiretroviral therapy initiation and cell-associated HIV-1 DNA levels in HIV-1-infected children. *PLoS one* 2018; 13(4):e0195514.
198. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(21):2233-2244.
199. Iyun V, Technau K-G, Eley B, Rabie H, Boule A, Fatti G, et al. Earlier Antiretroviral Therapy Initiation and Decreasing Mortality Among HIV-infected Infants Initiating Antiretroviral Therapy Within 3 Months of Age in South Africa, 2006–2017. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2020; 39(2):127-133.
200. Avettand-Fenoel V, Lechenadec J, Diallo MS, Fillion M, Melard A, Samri A, et al. Initiating Antiretroviral Treatment Early in Infancy Has Long-term Benefits on the Human Immunodeficiency Virus Reservoir in Late Childhood and Adolescence. *Clinical Infectious Diseases* 2021; 73(11):e4214-e4222.
201. Traisathit P, Urien S, Coeur SL, Srirojana S, Akarathum N, Kanjanavanit S, et al. Impact of antiretroviral treatment on height evolution of HIV infected children. *BMC pediatrics* 2019; 19(1):287.
202. Jantarabenjakul W, Chonchaiya W, Puthanakit T, Theerawit T, Payapanon J, Sophonphan J, et al. Low risk of neurodevelopmental impairment among perinatally acquired HIV-infected preschool children who received early antiretroviral treatment in Thailand. *Journal of the International AIDS Society* 2019; 22(4):e25278.
203. Nguyen TTT, Kobbe R, Schulze-Sturm U, Blohm M, Hollwitz B, Hertling S, et al. Reducing Hematologic Toxicity With Short Course Postexposure Prophylaxis With Zidovudine for HIV-1 Exposed Infants With Low Transmission Risk. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2019; 38(7):727-730.
204. Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, Meda N, Hofmeyr GJ, Vallo R, et al. Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir versus lamivudine to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10018):566-573.
205. Monnin A, Vizeneux A, Nagot N, Eymard-Duverney S, Meda N, Singata-Madliki M, et al. Longitudinal Follow-Up of Blood Telomere Length in HIV-Exposed Uninfected Children Having Received One Year of Lopinavir/Ritonavir or Lamivudine as Prophylaxis. *Children* 2021; 8(9):796.
206. Monnin A, Nagot N, Periès M, Vallo R, Meda N, Singata-Madliki M, et al. Mitochondrial DNA Parameters in Blood of Infants Receiving Lopinavir/Ritonavir or Lamivudine Prophylaxis to Prevent Breastfeeding Transmission of HIV-1. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(9):2972.
207. Bekker A, Capparelli EV, Violari A, Cotton MF, Cababasay M, Wang J, et al. Abacavir dosing in neonates from birth to 3 months of life: a population pharmacokinetic modelling and simulation study. *The Lancet HIV* 2022; 9(1):e24-e31.
208. Hudgens MG, Taha TE, Omer SB, Jamieson DJ, Lee H, Mofenson LM, et al. Pooled Individual Data Analysis of 5 Randomized Trials of Infant Nevirapine Prophylaxis to Prevent Breast-Milk HIV-1 Transmission. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56(1):131-139.
209. Dollfus C, Le Chenadec J, Mandelbrot L, Tubiana R, Faye A, Brossard M, et al. Improved Hematologic Outcomes in HIV1-Exposed Infants Receiving Nevirapine Compared With Zidovudine for Postnatal Prophylaxis in a High Resource Setting. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41(5):420-423.
210. Hirt D, Kilengelela JK, Jarreau P-H, Tréluyer J-M, Marcou V. Nevirapine Pharmacokinetics in Neonates Between 25 and 32 Weeks Gestational Age for the Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2021; 40(4):344-346.
211. Yazbeck N, Youssef Y, Hanna-Wakim R. A young child with HIV and unsteady gait: A case report. *IDCases* 2019; 19:e00643.
212. Kandel SE, Lampe JN. Inhibition of CYP3A7 DHEA-S Oxidation by Lopinavir and Ritonavir: An Alternative Mechanism for Adrenal Impairment in HIV Antiretroviral-Treated Neonates. *Chem Res Toxicol* 2021; 34(4):1150-1160.
213. Blanche S, Tylleskär T, Peries M, Kankasa C, Engebretsen I, Meda N, et al. Growth in HIV-1-exposed but uninfected infants treated with lopinavir-ritonavir versus lamivudine: a secondary analysis of the ANRS 12174 trial. *The lancet HIV* 2019; 6(5):e307-e314.
214. Nagot N, Singata-Madliki M, Cournil A, Nalugya J, Tassebedo S, Quillet C, et al. Growth, clinical and neurodevelopmental outcomes at school age are similar for children who received 1-year lamivudine or lopinavir/ritonavir HIV prophylaxis in early life. *Scientific reports* 2021; 11(1):3173.
215. Ripamonti D, Tatarelli P, Mangili G, Gotta C, Benatti SV, Bruzzone B, et al. Potential role of raltegravir-based therapy to induce rapid viral decay in highly viraemic HIV-infected neonates. *J Chemother* 2016; 28(4):337-340.
216. Archary M, Zaroni B, Lallemand M, Suwannaprom P, Clarke D, Penazzato M. Acceptability and Feasibility of Using Raltegravir Oral Granules for the Treatment of Neonates in a Low-resource Setting. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2020; 39(1):57-60.
217. Katirayi L, Stecker C, Andifasi P, Mushavi A, Tiwari P, Jakazi C, et al. Optimising neonatal antiretroviral therapy using raltegravir: a qualitative analysis of healthcare workers' and caregivers' perspectives. *BMJ Paediatr Open* 2022; 6(1):e001474.
218. Clarke DF, Acosta EP, Cababasay M, Wang J, Chain A, Teppler H, et al. Raltegravir (RAL) in Neonates: Dosing, Pharmacokinetics (PK), and Safety in HIV-1-Exposed Neonates at Risk of Infection (IMPAACT P1110). *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; 84(1):70-77.
219. Jacobs TG, van Aerde KJ, Colbers A, Burger DM. Raltegravir-based Postnatal HIV Prophylaxis Therapy in a Neonate After in Utero Dolutegravir Exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41(2):131-132.
220. Lau E, Brophy J, Samson L, Kakkar F, Campbell DM, Yudin MH, et al. Nevirapine Pharmacokinetics and Safety in Neonates Receiving Combination Antiretroviral Therapy for Prevention of Vertical HIV Transmission. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74(5):493-498.
221. Cressey TR, Punyawudho B, Le Coeur S, Jourdain G, Saenjum C, Capparelli EV, et al. Assessment of Nevirapine Prophylactic and Therapeutic Dosing Regimens for Neonates. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2017; 75(5):554-560.
222. Clarke DF, Penazzato M, Capparelli E, Cressey TR, Siberry G, Sugandhi N, et al. Prevention and treatment of HIV infection

- in neonates: evidence base for existing WHO dosing recommendations and implementation considerations. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2018; 11(1):83-93.
223. Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, Meda N, Hofmeyr GJ, Vallo R, et al. Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir versus lamivudine to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 387(10018):566-573.
224. Mennecier A, Kankasa C, Fao P, Moles JP, Eymard-Duvernay S, Mwiya M, et al. Design and challenges of a large HIV prevention clinical study on mother-to-child transmission: ANRS 12397 PROMISE-EPI study in Zambia and Burkina Faso. *Contemp Clin Trials* 2021; 105:106402.
225. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *The New England journal of medicine* 2012; 366(25):2368-2379.
226. Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebuer T, Judd A, et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS* 2013; 27(6):991-1000.
227. Anugulruengkitt S, Suntaratiwong P, Ounchanum P, Srirompotong U, Jantarabenjakul W, Sophonphan J, et al. Safety of 6-week Neonatal Triple-combination Antiretroviral Postexposure Prophylaxis in High-risk HIV-exposed Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(10):1045-1050.
228. Ruel TD, Capparelli EV, Tierney C, Nelson BS, Coletti A, Bryson Y, et al. Pharmacokinetics and safety of early nevirapine-based antiretroviral therapy for neonates at high risk for perinatal HIV infection: a phase 1/2 proof of concept study. *The Lancet HIV* 2021; 8(3):e149-e157.
229. Clarke DF, Lommerse J, Acosta EP, Cababasay MP, Wang J, Spector SA, et al. Impact of Low Birth Weight and Prematurity on Neonatal Raltegravir Pharmacokinetics: Impaact P1097. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; 85(5):626-634.
230. Chatpornvorarux S, Maleesatharn A, Rungmaitree S, Wittawatmongkol O, Phongsamart W, Lapphra K, et al. Delayed Seroreversion in HIV-exposed Uninfected Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2019; 38(1):65-69.
231. Liu A, Zhang L, Zhang X, Zhang HW, Tian YM, Li JW, et al. Delayed seroreversion of specific antibody against HIV in HIV-exposed infants: A retrospective cohort study. *HIV Medicine* 2020; 21(11):718-721.
232. Hans L, Allmen Nv, Edelmann A, Hofmann J, Nilsson AY, Simon CO, et al. Early Diagnosis of HIV-1 and HIV-2 Using Cobas HIV-1/HIV-2 Qualitative Test: A Novel Qualitative Nucleic Acid Amplification Test for Plasma, Serum, and Dried Blood Spot Specimens. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2021; 87(5):1187-1195.
233. Frange P, Burgard M, Lachassinne E, le Chenadec J, Chaix ML, Chaplain C, et al. Late postnatal HIV infection in children born to HIV-1-infected mothers in a high-income country. *AIDS* 2010; 24(11):1771-1776.
234. Balasubramanian R, Fowler MG, Dominguez K, Lockman S, Tookey PA, Huong NNG, et al. Time to first positive HIV-1 DNA PCR may differ with antiretroviral regimen in infants infected with non-B subtype HIV-1. *AIDS* 2017; 31(18):2465-2474.
235. Strehlau R, Paximadis M, Patel F, Burke M, Technau K-G, Shiau S, et al. HIV diagnostic challenges in breast-fed infants of mothers on antiretroviral therapy. *AIDS* 2019; 33(11):1751-1756.
236. Avettand-Fenoel V, Chaix ML, Blanche S, Burgard M, Floch C, Toure K, et al. LTR real-time PCR for HIV-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J Med Virol* 2009; 81(2):217-223.
237. Daniels B, Kuhn L, Spooner E, Mulol H, Goga A, Feucht U, et al. Cotrimoxazole guidelines for infants who are HIV-exposed but uninfected: a call for a public health and ethics approach to the evidence. *Lancet Glob Heal* 2022; 10(8):e1198-e1203.
238. Wedderburn CJ, Evans C, Slogrove AL, Rehman AM, Gibb DM, Prendergast AJ, et al. Co-trimoxazole prophylaxis for children who are HIV-exposed and uninfected: a systematic review. *Journal of the International AIDS Society* 2023; 26(6):e26079.
239. D'Souza AW, Moodley-Govender E, Berla B, Kelkar T, Wang B, Sun X, et al. Cotrimoxazole Prophylaxis Increases Resistance Gene Prevalence and α -Diversity but Decreases β -Diversity in the Gut Microbiome of Human Immunodeficiency Virus-Exposed, Uninfected Infants. *Clin Infect Dis: Off Publ Infect Dis Soc Am* 2019; 71(11):2858-2868.
240. Powis KM, Souda S, Lockman S, Ajibola G, Bennett K, Leidner J, et al. Cotrimoxazole prophylaxis was associated with enteric commensal bacterial resistance among HIV-exposed infants in a randomized controlled trial, Botswana. *Journal of the International AIDS Society* 2017; 20(3):e25021.
241. Manzanares Á, Prieto-Tato LM, Escosa-García L, Navarro M, Guillén S, Penin M, et al. Increased risk of group B streptococcal sepsis and meningitis in HIV-exposed uninfected infants in a high-income country. *European Journal of Pediatrics* 2023; 182(2):575-579.
242. Labuda SM, Huo Y, Kacanek D, Patel K, Huybrechts K, Jao J, et al. Rates of Hospitalization and Infection-Related Hospitalization Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Exposed Uninfected Children Compared to HIV-Unexposed Uninfected Children in the United States, 2007-2016. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; 71(2):332-339.
243. Anderson K, Kalk E, Madlala HP, Nyemba DC, Kassanje R, Jacob N, et al. Increased infectious-cause hospitalization among infants who are HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed. *Aids* 2021; 35(14):2327-2339.
244. Epalza C, Goetghebuer T, Hainaut M, Prayez F, Barlow P, Dediste A, et al. High incidence of invasive group B streptococcal infections in HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics* 2010; 126(3):e631-638.
245. Jalbert E, Williamson KM, Kroehl ME, Johnson MJ, Cutland C, Madhi SA, et al. HIV-Exposed Uninfected Infants Have Increased Regulatory T Cells That Correlate With Decreased T Cell Function. *Frontiers in immunology* 2019; 10:595.
246. Taron-Brocard C, Le Chenadec J, Faye A, Dollfus C, Goetghebuer T, Gajdos V, et al. Increased risk of serious bacterial infections due to maternal immunosuppression in HIV-exposed uninfected infants in a European country. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014; 59(9):1332-1345.
247. Prieto LM, Gamero DB, Mancha IR, Pastor BT, Ibarrondo CE, Conejo PR, et al. Congenital cytomegalovirus infection in newborns born to HIV-infected mothers. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin (Engl ed)* 2022; 40(10):557-561.

248. Guibert G, Warszawski J, Le Chenadec J, Blanche S, Benmebarek Y, Mandelbrot L, et al. Decreased risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to HIV-1-infected mothers in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009; 48(11):1516-1525.
249. Evans C, Chasekwa B, Rukobo S, Govha M, Mutasa K, Ntozini R, et al. Cytomegalovirus Acquisition and Inflammation in Human Immunodeficiency Virus-Exposed Uninfected Zimbabwean Infants. *J Infect Dis* 2017; 215(5):698-702.
250. Slyker JA. Cytomegalovirus and paediatric HIV infection. *Journal of virus eradication* 2016; 2(4):208-214.
251. Indolfi G, Bartolini E, Serranti D, Azzari C, Resti M. Hepatitis C in Children Co-infected With Human Immunodeficiency Virus. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2015; 61(4):393-399.
252. Statler VA, Espinosa C. Management of Hepatitis C in Children and Adolescents. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2020; 9(6):785-790.
253. Brennan AT, Bonawitz R, Gill CJ, Thea DM, Kleinman M, Useem J, et al. A meta-analysis assessing all-cause mortality in HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed uninfected infants and children. *AIDS* 2016; 30(15):2351-2360.
254. Aizire J, Sikorskii A, Ogwang LW, Kawalazira R, Mutebe A, Familiar-Lopez I, et al. Decreased growth among antiretroviral drug and HIV-exposed uninfected versus unexposed children in Malawi and Uganda. *AIDS* 2020; 34(2):215-225.
255. Fowler MG, Aizire J, Sikorskii A, Atuhaire P, Ogwang LW, Mutebe A, et al. Growth deficits in antiretroviral and HIV-exposed uninfected versus unexposed children in Malawi and Uganda persist through 60 months of age. *Aids* 2022; 36(4):573-582.
256. Pillay L, Moodley D, Emel LM, Nkwanyana NM, Naidoo K. Growth patterns and clinical outcomes in association with breastfeeding duration in HIV exposed and unexposed infants: a cohort study in KwaZulu Natal, South Africa. *BMC pediatrics* 2021; 21(1):183.
257. Moseholm E, Helleberg M, Sandholdt H, Katzenstein TL, Storgaard M, Pedersen G, et al. Children Exposed or Unexposed to Human Immunodeficiency Virus: Weight, Height, and Body Mass Index During the First 5 Years of Life—A Danish Nationwide Cohort. *Clinical Infectious Diseases* 2019; 70(10):2168-2177.
258. Jao J, Jacobson DL, Yu W, Borkowsky W, Geffner ME, McFarland EJ, et al. A Comparison of Metabolic Outcomes Between Obese HIV-Exposed Uninfected Youth From the PHACS SMARTT Study and HIV-Unexposed Youth From the NHANES Study in the United States. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2019; 81(3):319-327.
259. Wedderburn CJ, Groenewold NA, Roos A, Yeung S, Fouche JP, Rehman AM, et al. Early structural brain development in infants exposed to HIV and antiretroviral therapy <i>in utero</i> in a South African birth cohort. *Journal of the International AIDS Society* 2022; 25(1).
260. Horner MJ, Hazra R, Barnholtz-Sloan JS, Shiels MS, Engels EA. Cancer risk among HIV-exposed uninfected children in the United States. *AIDS* 2023; 37(3):549-551.
261. Trocme N, Courcoux MF, Tabone MD, Leverger G, Dollfus C. [Impact of maternal HIV status on family constructions and the infant's relational environment during the perinatal period]. *Arch Pediatr* 2013; 20(1):1-8.
262. Trocme N, Courcoux MF, Tabone MD, Hervé F, Bui E, Faucher P, et al. [Viral failure in infants perinatally infected with HIV: A double punishment]. *Arch Pediatr : organe Off Soc francaise Pediatr* 2016; 24(4):317-326.
263. Goga AE, Van de Perre P, Ngandu N, Nagot N, Abrams EJ, Moodley D, et al. Eliminating HIV transmission through breast milk from women taking antiretroviral drugs. *Bmj* 2021; 374:n1697.
264. Bispo S, Chikhungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell ML. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society* 2017; 20(1):21251.
265. Giuliano M, Andreotti M, Liotta G, Jere H, Sagnò JB, Maulidi M, et al. Maternal antiretroviral therapy for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Malawi: maternal and infant outcomes two years after delivery. *PloS one* 2013; 8(7):e68950.
266. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breastfeeding in Botswana. *The New England journal of medicine* 2010; 362(24):2282-2294.
267. Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, Butler K, Fowler MG, Mofenson LM, et al. Association of Maternal Viral Load and CD4 Count With Perinatal HIV-1 Transmission Risk During Breastfeeding in the PROMISE Postpartum Component. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2021; 88(2):206-213.
268. Malaba TR, Nakatudde I, Kintu K, Colbers A, Chen T, Reynolds H, et al. 72 weeks post-partum follow-up of dolutegravir versus efavirenz initiated in late pregnancy (DolPHIN-2): an open-label, randomised controlled study. *The Lancet HIV* 2022; 9(8):e534-e543.
269. Luoga E, Vanobberghen F, Bircher R, Nyuri A, Ntamatungiro AJ, Mnzava D, et al. Brief Report: No HIV Transmission From Virally Suppressed Mothers During Breastfeeding in Rural Tanzania. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; 79(1):e17-e20.
270. Taron-Brocard C, Chenadec JL, Faye A, Dollfus C, Goetghebuer T, Gajdos V, et al. Increased Risk of Serious Bacterial Infections Due to Maternal Immunosuppression in HIV-Exposed Uninfected Infants in a European Country. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 59(9):1332-1345.
271. Levison J, McKinney J, Duque A, Hawkins J, Bowden EVH, Dorland J, et al. Breastfeeding among people with HIV in North America: a multisite study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2023.
272. Prestileo T, Adriana S, Lorenza DM, Argo A. From Undetectable Equals Untransmittable (U=U) to Breastfeeding: Is the Jump Short? *Infect Dis Rep* 2022; 14(2):220-227.
273. Bansaccal N, Van der Linden D, Marot JC, Belkhir L. HIV-Infected Mothers Who Decide to Breastfeed Their Infants Under Close Supervision in Belgium: About Two Cases. *Front Pediatr* 2020; 8:248.
274. Weiss F, von Both U, Rack-Hoch A, Sollinger F, Eberle J, Mahner S, et al. HIV-Positive and Breastfeeding in High-Income Settings: 5-year Experience from a Perinatal Center in Germany. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2022.
275. Francis K TC, Sconza R, Peters H. Supported breastfeeding among women living with HIV in the UK: the

- current picture *Journal of the International AIDS Society* 2022; 25(S6):e26009).
276. Van de Perre P, Goga A, Ngandu N, Nagot N, Moodley D, King R, et al. Eliminating postnatal HIV transmission in high incidence areas: need for complementary biomedical interventions. *Lancet* 2021; 397(10281):1316-1324.
277. Van de Perre P, Molès JP, Nagot N, Tuillon E, Ceccaldi PE, Goga A, et al. Revisiting Koch's postulate to determine the plausibility of viral transmission by human milk. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2021; 32(5):835-842.
278. Neveu D, Viljoen J, Bland RM, Nagot N, Danaviah S, Coutoudis A, et al. Cumulative exposure to cell-free HIV in breast milk, rather than feeding pattern per se, identifies postnatally infected infants. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011; 52(6):819-825.
279. Kuhn L, Kim HY, Walter J, Thea DM, Sinkala M, Mwiya M, et al. HIV-1 concentrations in human breast milk before and after weaning. *Sci Transl Med* 2013; 5(181):181ra151.
280. Embree JE, Njenga S, Datta P, Nagelkerke NJ, Ndinya-Achola JO, Mohammed Z, et al. Risk factors for postnatal mother-child transmission of HIV-1. *Aids* 2000; 14(16):2535-2541.
281. Molès JP, Méda N, Kankasa C, Tumwine J, Singata-Madliki M, Tassemedo S, et al. A new plan for extended paediatric HIV testing is needed in Africa. *The Lancet Global health* 2019; 7(12):e1603-e1604.
282. Chasela CS, Hudgens MG, Jamieson DJ, Kayira D, Hosseinipour MC, Kourtis AP, et al. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *The New England journal of medicine* 2010; 362(24):2271-2281.
283. Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, Fowler MG, Mofenson LM, Owor M, et al. Prevention of HIV-1 Transmission Through Breastfeeding: Efficacy and Safety of Maternal Antiretroviral Therapy Versus Infant Nevirapine Prophylaxis for Duration of Breastfeeding in HIV-1-Infected Women With High CD4 Cell Count (IMPAACT PROMISE): A Randomized, Open-Label, Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; 77(4):383-392.*
284. Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Moodley D, Manji K, et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9812):221-228.
285. de Vincenzi I. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases* 2011; 11(3):171-180.
286. Kankasa C MA, Tassemedo S, Chunda-Liyoka C, Sakana L, D'Ottavi M, Tonga M, Kania D, Moles JP, Mwiya M, Fao P, Rutagwera D, Tylleskär T, Nagot N, Van De Perre P. IMPROVED STRATEGY TO PREVENT HIV POSTNATAL TRANSMISSION: A RANDOMIZED TRIAL. CROI 2023 2023; ABSTRACT NUMBER 131:<https://www.croiconference.org/abstract/improved-strategy-to-prevent-hiv-postnatal-transmission-a-randomized-trial/>.
287. Zeh C, Weidle PJ, Nafisa L, Lwamba HM, Okonji J, Anyango E, et al. HIV-1 drug resistance emergence among breastfeeding infants born to HIV-infected mothers during a single-arm trial of triple-antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission: a secondary analysis. *PLoS Med* 2011; 8(3):e1000430.
288. EACS. EACS Guidelines version 12.0, October 2023. 2023.
289. BHIV. BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update). 2020:<https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-2023rd-interim-update.pdf>.
290. Modjadji P, Mokgalaboni K, Nonterah EA, Lebelo SL, McHiza ZJ, Madiba S, et al. A Systematic Review on Cardiometabolic Risks and Perinatal Outcomes among Pregnant Women Living with HIV in the Era of Antiretroviral Therapy. *Viruses* 2023; 15(7).
291. Cowdell I, Beck K, Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, et al. Adverse perinatal outcomes associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022; 46:101368.
292. Shinar S, Agrawal S, Ryu M, Walmsley S, Serghides L, Yudin MH, et al. Perinatal outcomes in women living with HIV-1 and receiving antiretroviral therapy-a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022; 101(2):168-182.
293. Martinez de Tejada B. Birth Defects After Exposure to Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy at Conception/First Trimester of Pregnancy: A Multicohort Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 80(3):316-324.
294. McHenry MS, Balogun KA, McDonald BC, Vreeman RC, Whipple EC, Serghides L. In utero exposure to HIV and/or antiretroviral therapy: a systematic review of preclinical and clinical evidence of cognitive outcomes. *Journal of the International AIDS Society* 2019; 22(4):e25275.
295. Saleska JL, Turner AN, Maierhofer C, Clark J, Kwiek JJ. Use of antiretroviral therapy during pregnancy and adverse birth outcomes among women living with HIV-1 in low- and middle-income countries: A systematic review. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2018; 79(1):1-9.
296. Veroniki AA, Antony J, Straus SE, Ashoor HM, Finkelstein Y, Khan PA, et al. Comparative safety and effectiveness of perinatal antiretroviral therapies for HIV-infected women and their children: Systematic review and network meta-analysis including different study designs. *PloS one* 2018; 13(6):e0198447.
297. Soepnel LM, Norris SA, Schrier VJ, Browne JL, Rijken MJ, Gray G, et al. The association between HIV, antiretroviral therapy, and gestational diabetes mellitus. *Aids* 2017; 31(1):113-125.
298. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanters S, Mills EJ, Renaud F, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet HIV* 2017; 4(1):e21-e30.
299. Bengtson AM, Madlala H, Matjila MJ, Levitt N, Goedecke JH, Cu-Uvin S, et al. Associations of HIV and antiretroviral therapy with gestational diabetes in South Africa. *Aids* 2023; 37(13):2069-2079.
300. Fuller T, Fragoso da Silveira Gouvêa MI, Benamor Teixeira ML, Ferreira Medeiros A, Amorim da Silva P, Medeiros Braga C, et al. Real-world experience with weight gain among pregnant women living with HIV who are using integrase inhibitors. *HIV Med* 2023; 24(3):301-310.

301. Ibrahim A, Warton FL, Fry S, Cotton MF, Jacobson SW, Jacobson JL, et al. Maternal ART throughout gestation prevents caudate volume reductions in neonates who are HIV exposed but uninfected. *Front Neurosci* 2023; 17:1085589.
302. Francois K, Van Onacker JD, Jordan MR, Journal I, Buteau J, Pierre E, et al. First case report of a perinatally HIV-infected infant with HIV resistance to dolutegravir associated with tenofovir/lamivudine/dolutegravir use in mothers. *Aids* 2023; 37(13):2097-2099.
303. Mohan H, Nguyen J, MacKenzie B, Yee A, Laurette EY, Sanghvi T, et al. Folate deficiency increases the incidence of dolutegravir-associated foetal defects in a mouse pregnancy model. *EBioMedicine* 2023; 95:104762.
304. Nissim OA, Haney A, Lazenby GB. Effect of tenofovir alafenamide in combination with and without integrase inhibitors on weight gain, diabetes, and hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2023; 34:47-52.
305. Powis KM, Lebanna L, Schenkel S, Masasa G, Kgoale SW, Ngwaca M, et al. Lower academic performance among children with perinatal HIV exposure in Botswana. *Journal of the International AIDS Society* 2023; 26 Suppl 4(Suppl 4):e26165.
306. Smith C, Fought AJ, Sung JF, McKinney JR, Metz TD, Fetters KB, et al. Congenital malformations and preeclampsia associated with integrase inhibitor use in pregnancy: A single-center analysis. *PLoS one* 2023; 18(6):e0276473.
307. Smith C, Silveira L, Crotteau M, Garth K, Canniff J, Fetters KB, et al. Modern antiretroviral regimens in pregnant women: virologic outcomes and durability. *Aids* 2024; 38(1):21-29.
308. Yao TJ, Malee K, Zhang J, Smith R, Redmond S, Rice ML, et al. In Utero Antiretroviral Exposure and Risk of Neurodevelopmental Problems in HIV-Exposed Uninfected 5-Year-Old Children. *AIDS patient care and STDs* 2023; 37(3):119-130.
309. Yee LM, Jacobson DL, Haddad LB, Jao J, Powis KM, Kacanek D, et al. Evaluating the association of antiretroviral therapy and immune status with hypertensive disorders of pregnancy among people with HIV. *Aids* 2023; 37(11):1715-1723.
310. Zizioli D, Zanella I, Mignani L, Degli Antoni M, Castelli F, Quiros-Roldan E. Cabotegravir Exposure of Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos Impacts on Neurodevelopment and Behavior. *Int J Mol Sci* 2023; 24(3).
311. Zizioli D, Ferretti S, Tiecco G, Mignani L, Monti E, Castelli F, et al. Comparison of Efavirenz and Doravirine Developmental Toxicity in an Embryo Animal Model. *Int J Mol Sci* 2023; 24(14).
312. Awadu JE, Sikorskii A, Zalwango S, Coventry A, Giordani B, Ezeamama AE. Developmental Disorder Probability Scores at 6–18 Years Old in Relation to In-Utero/Peripartum Antiretroviral Drug Exposure among Ugandan Children. *International journal of environmental research and public health* 2022; 19(6):3725.
313. Baltrusaitis K, Makanani B, Tierney C, Fowler MG, Moodley D, Theron G, et al. Maternal and infant renal safety following tenofovir disoproxil fumarate exposure during pregnancy in a randomized control trial. *BMC infectious diseases* 2022; 22(1):634.
314. Barlow-Mosha L, Serunjogi R, Kalibbala D, Mumphe-Mwanja D, Williamson D, Valencia D, et al. Prevalence of neural tube defects, maternal HIV status, and antiretroviral therapy from a hospital-based birth defect surveillance in Kampala, Uganda. *Birth Defects Research* 2022; 114(3-4):95-104.
315. Delany-Moretlwe S, Hughes J, Guo X, Hanscom B, Hendrix CW, Farrior J, et al. EVALUATION of CAB-LA SAFETY and PK in PREGNANT WOMEN in the BLINDED PHASE of HPTN 084. *Topics in Antiviral Medicine* 2022; 30(1 SUPPL):278.
316. Latham AH, Nissim OA, Spitznagel MC, Kirk SE, Tarleton JL, Lazenby GB. Impact of Integrase Strand Transfer Inhibitor Use During Pregnancy on Viral Suppression at Delivery and Infant Outcomes: A Statewide Retrospective Cohort Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2022; 89(4):448-453.
317. Malaba TR, Mukonda E, Matjila M, Madlala HP, Myer L, Newell ML. Pregnancy outcomes in women living with HIV and HIV-negative women in South Africa: Cohort analysis based on bias-corrected gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2022; 36(4):525-535.
318. Moseholm E, Katzenstein TL, Pedersen G, Johansen IS, Wienecke LS, Storgaard M, et al. Use of antiretroviral therapy in pregnancy and association with birth outcome among women living with HIV in Denmark: A nationwide, population-based cohort study. *HIV Medicine* 2022.
319. Saint-Lary L. Exposure to integrase-inhibitor antiretroviral drugs during pregnancy and congenital abnormalities: A case/non-case study from the international pharmacovigilance database VigiBase®. In: *Fundam Clin Pharmacol 2022 International*; 2022.
320. Taramasso L, Bovis F, Di Biagio A, Mignone F, Giaquinto C, Tagliabue C, et al. Intrapartum use of zidovudine in a large cohort of pregnant women living with HIV in Italy. *Journal of Infection* 2022; 85(5):565-572.
321. Toledo G, Landes M, Van Lettow M, Tippett Barr BA, Bailey H, Thorne C, et al. No Difference in Growth Outcomes up to 24 Months of Age by Duration of Exposure to Maternal Antiretroviral Therapy Among Children Who Are HIV-Exposed and Uninfected in Malawi. *Frontiers in Pediatrics* 2022; 10:882468.
322. Venkatesh KK, Edmonds A, Westreich D, Dionne-Odom J, Weiss DJ, Sheth AN, et al. Associations between HIV, antiretroviral therapy and preterm birth in the US Women's Interagency HIV Study, 1995–2018: a prospective cohort. *HIV Medicine* 2022; 23(4):406-416.
323. Wedderburn CJ, Weldon E, Bertran-Cobo C, Rehman AM, Stein DJ, Gibb DM, et al. Early neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in the era of antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6(6):393-408.
324. Chauhan N, Desai M, Shah S, Shah A, Gadhavi R. Treatment outcome of different antiretroviral drug regimens in HIV-positive pregnant women. *Perspectives in Clinical Research* 2021; 12(1):40.
325. Ezeamama AE, Zalwango SK, Sikorskii A, Tuke R, Musoke PM, Giordani B, et al. In utero and peripartum antiretroviral exposure as predictor of cognition in 6- to 10-year-old HIV-exposed Ugandan children - a prospective cohort study. *HIV Med* 2021; 22(7):592-604.
326. Florida M, Masuelli G, Tassis B, Franceschetti L, Savasi VM, Spinillo A, et al. Weight gain during pregnancy in women with HIV receiving different antiretroviral regimens. *Antiviral Therapy* 2021; 25(6):315-325.
327. Frenkel LM, Morrison RL, Fuller TL, Gouvêa MI, Benamor Teixeira MdL, Coombs RW, et al. Brief Report: Vaginal Viral Shedding With Undetectable Plasma HIV Viral Load in Pregnant Women Receiving 2 Different Antiretroviral Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2021; 88(4):361-365.

328. Joseph NT, Satten GA, Williams RE, Haddad LB, Jamieson DJ, Sheth AN, et al. The Effect of Antiretroviral Therapy for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 in Pregnancy on Gestational Weight Gain. *Clinical Infectious Diseases* 2022; 75(4):665-672.
329. Moodley Y, Tomita A, de Oliveira T, Tanser F. HIV viral load and pregnancy loss: results from a population-based cohort study in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *AIDS* 2021; 35(5):829-833.
330. Patel P, Ford SL, Baker M, Meyer C, Garside L, D'Amico R, et al. Pregnancy Outcomes and Pharmacokinetics in Pregnant Women Living with HIV Exposed to Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine in Clinical Trials. *Open forum infectious diseases* 2021; 8(SUPPL 1):S534.
331. Piske M, Qiu AQ, Maan EJ, Sauvé LJ, Forbes JC, Alimenti A, et al. Preterm Birth and Antiretroviral Exposure in Infants HIV-exposed Uninfected. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40(3):245-250.
332. Sibiude J, Chenadec JL, Mandelbrot L, Dollfus C, Matheron S, Lelong N, et al. Risk of birth defects and perinatal outcomes in HIV-infected women exposed to integrase strand inhibitors during pregnancy. *AIDS* 2021; 35(2):219-226.
333. Theron G, Brummel S, Fairlie L, Pinilla M, McCarthy K, Owor M, et al. Pregnancy Outcomes of Women Conceiving on Antiretroviral Therapy (ART) Compared to Those Commenced on ART During Pregnancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021; 73(2):e312-e320.
334. Aizire J, Brooks KM, Mirochnick M, Flynn PM, Butler K, Kiser JJ, et al. Antenatal Intracellular Concentrations of Tenofovir Diphosphate and Emtricitabine Triphosphate and Associations Between Tenofovir Diphosphate and Severe Adverse Pregnancy Outcomes: IMPAACT-PROMISE (1077BF) Trial. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; 83(2):173-180.
335. Banda FM, Powis KM, Sun S, Makhema J, Masasa G, Yee LM, et al. Fetal biometry following in-utero exposure to dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral therapy. *AIDS* 2020; 34(15):2336-2337.
336. Kintu K, Malaba TR, Nakibuka J, Papamichael C, Colbers A, Byrne K, et al. Dolutegravir versus efavirenz in women starting HIV therapy in late pregnancy (DoIPHIN-2): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet HIV* 2020; 7(5):e332-e339.
337. Pascom ARP, Fonseca FF, Pinho RGG, Perini FB, Pereira G, Avelino-Silva VI. Impact of antiretroviral regimen on viral suppression among pregnant women living with HIV in Brazil. *Int J STD AIDS* 2020; 31(9):903-910.
338. Seidel V, Weizsäcker K, Henrich W, Rancourt RC, Bühner C, Krüger R, et al. Safety of tenofovir during pregnancy: early growth outcomes and hematologic side effects in HIV-exposed uninfected infants. *European Journal of Pediatrics* 2020; 179(1):99-109.
339. Teixeira MdLB, Fuller TL, da Silveira Gouvêa MIF, Cruz MLS, Ceci L, Lattanzi FP, et al. Efficacy of Three Antiretroviral Regimens Initiated during Pregnancy: Clinical Experience in Rio de Janeiro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020; 64(12).
340. van De Ven NS, Pozniak AL, Levi JA, Clayden P, Garratt A, Redd C, et al. Analysis of Pharmacovigilance Databases for Dolutegravir Safety in Pregnancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; 70(12):2599-2606.
341. Badell ML, Sheth AN, Momplaisir F, Rahangdale L, Potter J, Woodham PC, et al. A Multicenter Analysis of Elvitegravir Use During Pregnancy on HIV Viral Suppression and Perinatal Outcomes. *Open forum infectious diseases* 2019; 6(4).
342. Boivin MJ, Maliwichi-Senganimalunje L, Ogwang LW, Kawalazira R, Sikorskii A, Familiar-Lopez I, et al. Neurodevelopmental effects of ante-partum and post-partum antiretroviral exposure in HIV-exposed and uninfected children versus HIV-unexposed and uninfected children in Uganda and Malawi: a prospective cohort study. *The Lancet HIV* 2019; 6(8):e518-e530.
343. Chouchana L, Beeker N, Treluyer JM. Is there a safety signal for dolutegravir and integrase inhibitors during pregnancy? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019.
344. Dadabhai S, Gadama L, Chamanga R, Kawalazira R, Katumbi C, Makanani B, et al. Pregnancy Outcomes in the Era of Universal Antiretroviral Treatment in Sub-Saharan Africa (POISE Study). *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 80(1):7-14.
345. Djeha A, Girard S, Trottier H, Kakkar F, Soudeyns H, Boucher M, et al. No association between early antiretroviral therapy during pregnancy and plasma levels of angiogenic factors: a cohort study. *BMC pregnancy and childbirth* 2019; 19(1):482.
346. Gantner P, Sylla B, Morand-Joubert L, Frange P, Lacombe K, Khuong MA, et al. "Real life" use of raltegravir during pregnancy in France: The Coferal-IMEA048 cohort study. *PLoS one* 2019; 14(4):e0216010.
347. Goetghebuer T, Smolen KK, Adler C, Das J, McBride T, Smits G, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy Before Pregnancy Reduces the Risk of Infection-related Hospitalization in Human Immunodeficiency Virus-exposed Uninfected Infants Born in a High-income Country. *Clinical Infectious Diseases* 2019; 68(7):1193-1203.
348. Hoffman RM, Brummel SS, Britto P, Pilotto JH, Masheto G, Aurpibul L, et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Women Who Conceive on Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2019; 68(2):273-279.
349. Kinai E, Nguyen HDT, Do HQ, Matsumoto S, Nagai M, Tanuma J, et al. Influence of maternal use of tenofovir disoproxil fumarate or zidovudine in Vietnamese pregnant women with HIV on infant growth, renal function, and bone health. *PLoS one* 2021; 16(4):e0250828.
350. le Roux SM, Donald KA, Kroon M, Phillips TK, Lesosky M, Esterhuysen L, et al. HIV Viremia During Pregnancy and Neurodevelopment of HIV-Exposed Uninfected Children in the Context of Universal Antiretroviral Therapy and Breastfeeding: A Prospective Study. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2019; 38(1):70-75.
351. Money D, Lee T, O'Brien C, Brophy J, Bitnun A, Kakkar F, et al. Congenital anomalies following antenatal exposure to dolutegravir: a Canadian surveillance study. *BJOG: Int J Obstet Gyn* 2019; 126(11):1338-1345.
352. Msukwa MT, Keiser O, Jahn A, van Oosterhout JJ, Edmonds A, Phiri N, et al. Timing of combination antiretroviral therapy (cART) initiation is not associated with stillbirth among HIV-infected pregnant women in Malawi. *Tropical Medicine and International Health* 2019; 24(6):727-735.
353. Peyronnet V, Warszawski J, Sibiude J, Dialla O, Bourgeois-Moine A, Bui E, et al. Does Changing Antiretroviral Therapy in the First Trimester of Pregnancy for Safety Concerns Have an

- Impact on Viral Suppression? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 80(5):574-584.
354. Santosa WB, Staines-Urias E, Tshivuila-Matala COO, Norris SA, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV and antiretroviral therapy in pregnancies with accurate gestational age in South Africa. *Aids* 2019; 33(10):1623-1633.
355. Saums MK, King CC, Adams JC, Sheth AN, Badell ML, Young M, et al. Combination Antiretroviral Therapy and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 134(6):1205-1214.
356. Sebikari D, Qin M, Owor M, Stringer JS, Farhad M, Chakhtoura N, et al. Risk factors for low birth weight and preterm delivery in the promise trial. *Topics in Antiviral Medicine* 2017; 25(1):330s.
357. Vannappagari V, Thorne C, for APR, Eppicc. Pregnancy and Neonatal Outcomes Following Prenatal Exposure to Dolutegravir. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 81(4):371-378.
358. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *The New England journal of medicine* 2019; 381(9):803-815.
359. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson D, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural tube defects by antiretroviral and HIV exposure in the Tsepamo Study, Botswana. *Journal of the International AIDS Society* 2019; 22.
360. Balogun KA, Guzman Lenis MS, Papp E, Loutfy M, Yudin MH, MacGillivray J, et al. Elevated Levels of Estradiol in Human Immunodeficiency Virus–Infected Pregnant Women on Protease Inhibitor–Based Regimens. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 66(3):420-427.
361. Bornhede R, Soeria-Atmadja S, Westling K, Pettersson K, Navér L. Dolutegravir in pregnancy-effects on HIV-positive women and their infants. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2018; 37(3):495-500.
362. Bosire R, Farquhar C, Nduati R, Broliden K, Luchters S, Van de Perre P, et al. Higher Transplacental Pathogen-Specific Antibody Transfer Among Pregnant Women Randomized to Triple Antiretroviral Treatment Versus Short Course Zidovudine. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(3):246-252.
363. Cecchini DM, Martinez MG, Morganti LM, Rodriguez CG. Antiretroviral Therapy Containing Raltegravir to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV in Infected Pregnant Women. *Infectious Disease Reports* 2017; 9(2):7017.
364. Chaudhury S, Mayondi GK, Williams PL, Leidner J, Shapiro R, Diseko M, et al. In-utero exposure to antiretrovirals and neurodevelopment among HIV-exposed-uninfected children in Botswana. *AIDS* 2018; 32(9):1173-1183.
365. Dara JS, Hanna DB, Anastos K, Wright R, Herold BC. Low Birth Weight in Human Immunodeficiency Virus–Exposed Uninfected Infants in Bronx, New York. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2018; 7(2):e24-e29.
366. Delicio AM, Lajos GJ, Amaral E, Cavichioli F, Polydoro M, Milanez H. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. *Reproductive health* 2018; 15(1):76.
367. Grayhack C, Sheth A, Kirby O, Davis J, Sibliss K, Nkwihoreze H, et al. Evaluating outcomes of mother–infant pairs using dolutegravir for HIV treatment during pregnancy. *AIDS* 2018; 32(14):2017-2021.
368. Jacobson DL, Patel K, Williams PL, Geffner ME, Siberry GK, Dimeglio LA, et al. Growth at Two Years of Age in HIV-Exposed Uninfected Children in the US by Trimester of Maternal Antiretroviral Initiation. *Pediatr Infect Dis J* 2016.
369. Jespersen S, Hønge BL, Krarup H, Medstrand P, Sørensen A, Medina C, et al. Protease Inhibitors or NNRTIs as First-Line HIV-1 Treatment in West Africa (PIONA): A Randomized Controlled Trial. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2018; 79(3):386-393.
370. Kacanek D, Williams PL, Mayondi G, Holding P, Leidner J, Moabi K, et al. Pediatric Neurodevelopmental Functioning After In Utero Exposure to Triple-NRTI vs. Dual-NRTI + PI ART in a Randomized Trial, Botswana. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2018; 79(3):e93-e100.
371. Piske M, Budd MA, Qiu AQ, Maan EJ, Sauv e LJ, Forbes JC, et al. Neurodevelopmental outcomes and in-utero antiretroviral exposure in HIV-exposed uninfected children. *AIDS* 2018; 32(17):2583-2592.
372. Rice ML, Russell JS, Frederick T, Purswani M, Williams PL, Siberry GK, et al. Risk for Speech and Language Impairments in Preschool Age HIV-exposed Uninfected Children With In Utero Combination Antiretroviral Exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(7):678-685.
373. Snijdwind IJM, Smit C, Godfried MH, Bakker R, Nellen JFJB, Jaddoe VVW, et al. Preconception use of cART by HIV-positive pregnant women increases the risk of infants being born small for gestational age. *PLoS one* 2018; 13(1):e0191389.
374. Stoner MCD, Cole SR, Price J, Winston J, Stringer JSA. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy and Risk of Preterm Birth in Studies of HIV-infected Pregnant Women: The Role of Selection Bias. *Epidemiology* 2018; 29(2):224-229.
375. Malaba TR, Phillips T, Le Roux S, Brittain K, Zerbe A, Petro G, et al. Antiretroviral therapy use during pregnancy and adverse birth outcomes in South African women. *International journal of epidemiology* 2017; 46(5):1678-1689.
376. Sebitloane HM, Moodley J, Sartorius B. Associations between HIV, highly active anti-retroviral therapy, and hypertensive disorders of pregnancy among maternal deaths in South Africa 2011-2013. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2017; 136(2):195-199.
377. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, et al. Comparative Safety of Antiretroviral Treatment Regimens in Pregnancy. *JAMA pediatrics* 2017; 171(10):e172222.
378. Gill M KP, Chouraya C, et al. NEURAL TUBE AND OTHER BIRTH DEFECTS BY HIV STATUS AND ART REGIMEN IN ESWATINI. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2023:<https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2023/croi2023-abstract-ebook-v2022.pdf>.
379. Patel R MU, Humphrey J, et al. DOLUTEGRAVIR EXPOSURE AND CONGENITAL ANOMALIES IN SUB-SAHARAN AFRICA. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2023:<https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2023/croi2023-abstract-ebook-v2022.pdf>.

380. Jacobson DL CK, Demarrais P, et al. RBC FOLATE CONCENTRATIONS IN MOTHERS/INFANTS RANDOMIZED IN PREGNANCY: DTG VS EFV. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2023; <https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2023/croi2023-abstract-ebook-v2.pdf>.
381. Brummel S ea. Risk-benefit trade-off for pregnancy and infant outcomes: DTG, EFV, TAF, AND TDF. CROI 2022 2022; Poster abstract 679:<https://www.croiconference.org/abstract/risk-benefit-trade-off-for-pregnancy-and-infant-outcomes-dtg-efv-taf-and-tdf/>
382. Bulterys M KeM, Njuguna I, et al. PREDICTORS OF NEURODEVELOPMENT IN HIV-EXPOSED UNINFECTED INFANTS. CROI 2022 2022; Abstract 00695:<https://www.croiconference.org/abstract/pregnancy-hemoglobin-a1c-and-glucose-with-dtg-vs-efv-tdf-vs-taf-impaaact-2010/>
383. Chinula L ea. Pregnancy hemoglobin A1c and glucose with DTG vs EFV, TDF vs TAF: IMPAACT 2010 . CROI 2022 2022; (Poster abstract 687):<https://www.croiconference.org/abstract/pregnancy-hemoglobin-a1c-and-glucose-with-dtg-vs-efv-tdf-vs-taf-impaaact-2010/>
384. Delany-Moretlwe S HJ, Guo X, et al. EVALUATION OF CAB-LA SAFETY AND PK IN PREGNANT WOMEN IN THE BLINDED PHASE OF HPTN 084. CROI 2022 2022; ABSTRACT NUMBER 700:<https://www.croiconference.org/abstract/pregnancy-hemoglobin-a1c-and-glucose-with-dtg-vs-efv-tdf-vs-taf-impaaact-2010/>
385. Kourtis A ZW, Lampe MA, et al. NEURAL TUBE DEFECTS AND PRENATAL EXPOSURE TO DOLUTEGRAVIR: UNITED STATES, 2008-2019. CROI 2022 2022:<https://www.croiconference.org/abstract/pregnancy-hemoglobin-a1c-and-glucose-with-dtg-vs-efv-tdf-vs-taf-impaaact-2010/>
386. Stranix-Chibanda L ea. Growth of infants with perinatal exposure to maternal DTG vs EFV and TDF vs TAF. CROI 2022.12-16 February. Virtual. . Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2022:<https://www.croiconference.org/abstract/growth-of-infants-with-perinatal-exposure-to-maternal-dtg-vs-efv-and-tdf-vs-taf/>.
387. Thorne C ea. Birth Outcomes following Prenatal Exposure to Dolutegravir: the Dolomite-EPPICC study. CROI 2022 2022; Abstract 956:<https://www.croiconference.org/abstract/pregnancy-hemoglobin-a1c-and-glucose-with-dtg-vs-efv-tdf-vs-taf-impaaact-2010/>
388. Zash R. Williams PL. JD, et al. ANTIRETROVIRAL PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND STRATEGIES DURING PREGNANCY . CROI 2022 2022; SESSION NUMBER P-P1:<https://www.croiconference.org/abstract/pregnancy-hemoglobin-a1c-and-glucose-with-dtg-vs-efv-tdf-vs-taf-impaaact-2010/>
389. Momper JD, Nikanjam M, Best BM, Mirochnick M, Capparelli EV, Cressey TR. Brief Report: Dolutegravir Plasma Protein Binding and Unbound Concentrations During Pregnancy and Postpartum. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2023; 94(4):332-336.
390. Brooks KM, Pinilla M, Stek AM, Shapiro DE, Barr E, Febo IL, et al. Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide With Boosted Protease Inhibitors in Pregnant and Postpartum Women Living With HIV: Results From IMPAACT P1026s. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2022; 90(3):343-350.
391. Momper JD, Wang J, Stek A, Shapiro DE, Powis KM, Paul ME, et al. Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted With Cobicistat in Pregnant and Postpartum Women With HIV. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2022; 89(3):303-309.
392. Bollen P, Freriksen J, Konopnicki D, Weizsäcker K, Hidalgo Tenorio C, Moltó J, et al. The Effect of Pregnancy on the Pharmacokinetics of Total and Unbound Dolutegravir and Its Main Metabolite in Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases* 2020:ciaa006.
393. Brooks KM, Momper JD, Pinilla M, Stek AM, Barr E, Weinberg A, et al. Pharmacokinetics of tenofovir alafenamide with and without cobicistat in pregnant and postpartum women living with HIV. *AIDS* 2021; 35(3):407-417.
394. Momper JD, Wang J, Stek A, Shapiro DE, Scott GB, Paul ME, et al. Pharmacokinetics of darunavir and cobicistat in pregnant and postpartum women with HIV. *AIDS (London, England)* 2021; 35(8):1191-1199.
395. Havens JP, Podany AT, Scarsi KK, Fletcher CV. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Etravirine: An Updated Review. *Clinical pharmacokinetics* 2020; 59(2):137-154.
396. Salama E, Eke AC, Best BM, Mirochnick M, Momper JD. Pharmacokinetic Enhancement of HIV Antiretroviral Therapy During Pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2020; 60(12):1537-1550.
397. Tréluyer J-M, Chenevier-Gobeaux C, Arezes E, Gellej A, Amri I, Urien S, et al. Effect of pregnancy on unbound raltegravir concentrations in the ANRS 160 ralfe trial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020; 64(10).
398. Crauwels HM, Osiyemi O, Zorrilla C, Bicer C, Brown K. Reduced exposure to darunavir and cobicistat in HIV-1-infected pregnant women receiving a darunavir/cobicistat-based regimen. *HIV medicine* 2019; 20(5):337-343.
399. Kreitchmann R, Schalkwijk S, Best B, Wang J, Colbers A, Stek A, et al. Efavirenz pharmacokinetics during pregnancy and infant washout. *Antiviral Therapy* 2019; 24(2):95-103.
400. Murtagh R, Else LJ, Kuan KBK, Khoo SH, Jackson V, Patel A, et al. Therapeutic drug monitoring of darunavir/ritonavir in pregnancy. *Antiviral Therapy* 2019; 24(3):229-233.
401. Waitt C, Olagunju A, Nakalema S, Kyohaire I, Owen A, Lamorde M, et al. Plasma and breast milk pharmacokinetics of emtricitabine, tenofovir and lamivudine using dried blood and breast milk spots in nursing African mother-infant pairs. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2018; 73(4):1013-1019.
402. Focà E, Calcagno A, Bonito A, Cusato J, Domenighini E, D'Avolio A, et al. Pharmacokinetic Changes during Pregnancy According to Genetic Variants: a Prospective Study in HIV-Infected Patients Receiving Atazanavir-Ritonavir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018; 62(7):e00309-00318.
403. Lamorde M, Wang X, Neary M, Bisdomini E, Nakalema S, Byakika-Kibwika P, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics of Efavirenz 400 mg Once Daily During Pregnancy and Post-Partum. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018; 67(5):785-790.
404. Mulligan N, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Stek A, Barr E, et al. Dolutegravir pharmacokinetics in pregnant and postpartum women living with HIV. *Aids* 2018; 32(6):729-737.

405. Olagunju A, Schipani A, Bolaji O, Khoo S, Owen A. Evaluation of universal versus genotype-guided efavirenz dose reduction in pregnant women using population pharmacokinetic modelling. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018; 73(1):165-172.
406. Focà E, Calcagno A, Bonito A, Simiele M, Domenighini E, D'Avolio A, et al. Atazanavir intracellular concentrations remain stable during pregnancy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017; 72(11):3163-3166.
407. Whitfield T, Dessain A, Taylor K, McQuillan O, Looi E, Kingston M, et al. The use of TDM in pregnant HIV-positive women: a retrospective cross-sectional review of five years practice in two large hospitals in Manchester. *Journal of the International AIDS Society* 2014; 17(4 Suppl 3):19695.
408. Anderson K, Kalk E, Madlala HP, Nyemba DC, Jacob N, Slogrove A, et al. Preterm birth and severe morbidity in hospitalized neonates who are HIV exposed and uninfected compared with HIV unexposed. *Aids* 2021; 35(6):921-931.
409. Khan S, Tsang KK, Brophy J, Kakkar F, Kennedy VL, Boucoiran I, et al. Canadian Pediatric & Perinatal HIV/AIDS Research Group consensus recommendations for infant feeding in the HIV context. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* 2023; 8(1):7-17.
410. ASHM. The Australasian Society of HIV VHAshm. The Optimal Scenario & Context of Care. ASHM Guidance for Healthcare Providers regarding Infant Feeding Options for People Living with HIV. https://ashmorgau/wp-content/uploads/2022/04/Resource_ASHM-HIV-Infant-feeding-Guidance_FINAL.pdf 2023.
411. WHO. GUIDELINE Updates on HIV and infant feeding. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246260/9789241549707-eng.pdf;jsessionid=244C3A38CFBC7164C195734BF67FE98C?sequence=1> 2016.
412. Waitt CJ, Garner P, Bonnett LJ, Khoo SH, Else LJ. Is infant exposure to antiretroviral drugs during breastfeeding quantitatively important? A systematic review and meta-analysis of pharmacokinetic studies. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2015; 70(7):1928-1941.
413. Davis NL, Corbett A, Kaulen J, Nelson JAE, Chasela CS, Sichali D, et al. Antiretroviral Drug Concentrations in Breastmilk, Maternal HIV Viral Load, and HIV Transmission to the Infant. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 80(4):467-473.
414. Aebi-Popp K, Kahlert CR, Crisinel PA, Decosterd L, Saldanha SA, Hoesli I, et al. Transfer of antiretroviral drugs into breastmilk: a prospective study from the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2022; 77(12):3436-3442.
415. Palombi L, Pirillo MF, Marchei E, Jere H, Sagno JB, Luhanga R, et al. Concentrations of tenofovir, lamivudine and efavirenz in mothers and children enrolled under the Option B-Plus approach in Malawi. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016; 71(4):1027-1030.
416. Mugwanya KK, Hendrix CW, Mugo NR, Marzinke M, Katabira ET, Ngure K, et al. Pre-exposure Prophylaxis Use by Breastfeeding HIV-Uninfected Women: A Prospective Short-Term Study of Antiretroviral Excretion in Breast Milk and Infant Absorption. *PLoS Med* 2016; 13(9):e1002132.
417. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouévi DK, Urien S, Arrivé E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(3):1315-1317.
418. Palombi L, Pirillo MF, Andreotti M, Liotta G, Erba F, Sagno JB, et al. Antiretroviral prophylaxis for breastfeeding transmission in Malawi: drug concentrations, virological efficacy and safety. *Antivir Ther* 2012; 17(8):1511-1519.
419. Olagunju A, Bolaji O, Amara A, Waitt C, Else L, Adejuyigbe E, et al. Breast milk pharmacokinetics of efavirenz and breastfed infants' exposure in genetically defined subgroups of mother-infant pairs: an observational study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015; 61(3):453-463.
420. Schneider S, Peltier A, Gras A, Arendt V, Karasi-Omes C, Mujawamariwa A, et al. Efavirenz in human breast milk, mothers', and newborns' plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48(4):450-454.
421. Gandhi M, Mwesigwa J, Aweeka F, Plenty A, Charlebois E, Ruel TD, et al. Hair and plasma data show that lopinavir, ritonavir, and efavirenz all transfer from mother to infant in utero, but only efavirenz transfers via breastfeeding. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63(5):578-584.
422. Dickinson L, Walimbwa S, Singh Y, Kaboggoza J, Kintu K, Sihlangu M, et al. Infant Exposure to Dolutegravir Through Placental and Breast Milk Transfer: A Population Pharmacokinetic Analysis of DoIPHIN-1. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021; 73(5):e1200-e1207.
423. Feiterna-Sperling C, Bukkems VE, Teulen MJA, Colbers AP. Low raltegravir transfer into the breastmilk of a woman living with HIV. *Aids* 2020; 34(12):1863-1865.
424. Feiterna-Sperling C, Krüger R, Amara A, Khoo S, Waitt C. Pharmacokinetics of maraviroc in plasma and breastmilk in a treatment-experienced perinatally HIV-1-infected woman. *Aids*

Participants

Coordination

Pr Pierre Delobel, infectiologue, CHU de Toulouse

Groupe de travail

Pr Laurent Mandelbrot, gynécologue-obstétricien, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes - pilote du groupe Grossesse VIH

Dr Cédric Arvieux, infectiologue, CHU de Rennes

Dr Julie Bottero, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicennes, Bobigny

Dr Cécile Brunet-Cartier, infectiologue, CHU de Nantes

Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)

Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris

Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Mme Hélène Pollard, association Sol En Si, TRT-5 CHV

Dr Jeanne Sibuide, gynécologue-obstétricienne, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes

Mme Aminata Sinon, anthropologue, association Ikambere

Pr Caroline Solas, pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille

Mme Eva Sommerlatte, association Comité des familles, TRT-5 CHV

Mme Nadine Trocme, psychologue, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Audition

Pr Philippe Van de Perre, virologue, CHU de Montpellier

Dr Pierre Alexe Crisinel, pédiatre, CHUV, Lausanne, Suisse

Pr Begoña Martinez de Tejada, gynécologue-obstétricien, HUG, Genève, Suisse

Groupe transversal de synthèse des recommandations VIH

Dr Fanny Alby-Laurent, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Dr Cédric Arvieux, infectiologue, CHU de Rennes

Pr Véronique Avettand-Fenoël, virologue, CHU d'Orléans

Pr Fabrice Bonnet, interniste, CHU de Bordeaux

Dr Julie Bottero, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicennes, Bobigny

Pr Olivier Bouchaud, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicennes, Bobigny

Pr André Cabie, infectiologue, CHU de la Martinique

Dr Karen Champenois, épidémiologiste, Inserm, Paris

Pr Antoine Cheret, infectiologue, CHU de la Guadeloupe

Dr Guillaume Conort, médecin généraliste, Penne-d'Age-nais

Dr Cyrille Delpierre, épidémiologiste, Inserm, Toulouse

Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)

Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris

Mr Hugues Fischer, association Act-Up Paris, TRT-5 CHV

Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital du Kremlin-Bicêtre

Dr Christine Jacomet, infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 01/12/2022)

Dr Marie Lachatre, infectiologue, AP-HP Hôpital Cochin et Hôpital Necker, Paris

Pr Fanny Lanternier, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris

Mme Marianne L'Henaff, association Arcat, TRT-5 CHV

Dr Florence Lot, épidémiologiste, Santé Publique France

Pr Alain Makinson, infectiologue, CHU de Montpellier

Pr Laurent Mandelbrot, gynécologue-obstétricien, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes

Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Dr Olivier Paccoud, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris

Mme Hélène Pollard, association Sol En Si, TRT-5 CHV

Dr David Rey, infectiologue, CHU de Strasbourg

Dr Quentin Richier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris

Pr Caroline Solas, Pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille

Dr Cathia Soulie, virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Stéphane Tuffier, médecin de Santé Publique, Copenhague, Danemark

Groupe de lecture

Pr Véronique Avettand-Fenoël, virologue, CHU d'Orléans

Dr Mélinna Benard, pédiatre, CHU de Toulouse

Dr Edith Brazet, gynécologue-obstétricienne, CH de Lavaur

Dr Virginie Emmanuelli, gynécologue-obstétricienne, CHU de Toulouse

Dr Philippe Faucher, gynécologue-obstétricien, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Pr Pierre Frange, pédiatre, AP-HP Hôpital Necker, Paris

Dr Jérôme Massardier, gynécologue-obstétricien, Hospices Civils de Lyon

Pr François Raffi, infectiologue, CHU de Nantes

Pr Philippe Van de Perre, virologue, CHU de Montpellier

Pr Norbert Winer, gynécologue-obstétricien, CHU de Nantes

Remerciements

Le CNS, l'ANRS-MIE et la HAS tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

HAS	Haute Autorité de santé
ABC	Abacavir
ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
ANRS	Agence nationale de recherche sur le SIDA , les hépatites virales et les maladies infectieuses émergentes
MIE	
ARV	Antirétroviral
BIC	BICBictégravir
BID	Deux fois par jour
CAB	Cabotégravir
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Conseil national du SIDA et des hépatites virales
DIU	Dispositif intra-utérin
DOR	Doravirine
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DTG	Dolutégravir
EFV	Efavirenz
ETP	Education thérapeutique
ETR	Etravirine
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
FTC	Emtricitabine
FVVIH	Femme vivant avec le VIH
HAS	Haute autorité de santé
HVVIH	Homme vivant avec le VIH
INI	Inhibiteur de l'intégrase
INNTI	Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de protéase
IVG	Interruption volontaire de grossesse
NVP	Nevirapine
PCR	Réaction de polymérase en chaîne
PrEP	Prophylaxie préexposition
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
RAL	Raltegravir
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RPV	Rilpivirine
SA	Semaine d'aménorrhée
STP	Suivi thérapeutique pharmacologique

TAF	Tenofovir alafenamide
TasP	Traitement en tant que prévention (Treatment as Prevention)
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TME	Transmission mère-enfant
TPE	Traitement post-exposition
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique
3TC	Lamivudine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VVIH	Vivant avec le VIH
ZDV	Zidovudine

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

